

**Hämodynamische Wirkung
von Prazosin
an der narkotisierten Katze**

Hanspeter Thies

1982

Aus dem Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Forth

HÄMODYNAMISCHE WIRKUNG VON PRAZOSIN
AN DER NARKOTISIERTEN KATZE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hanspeter Thies
aus München

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Felix

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Forth

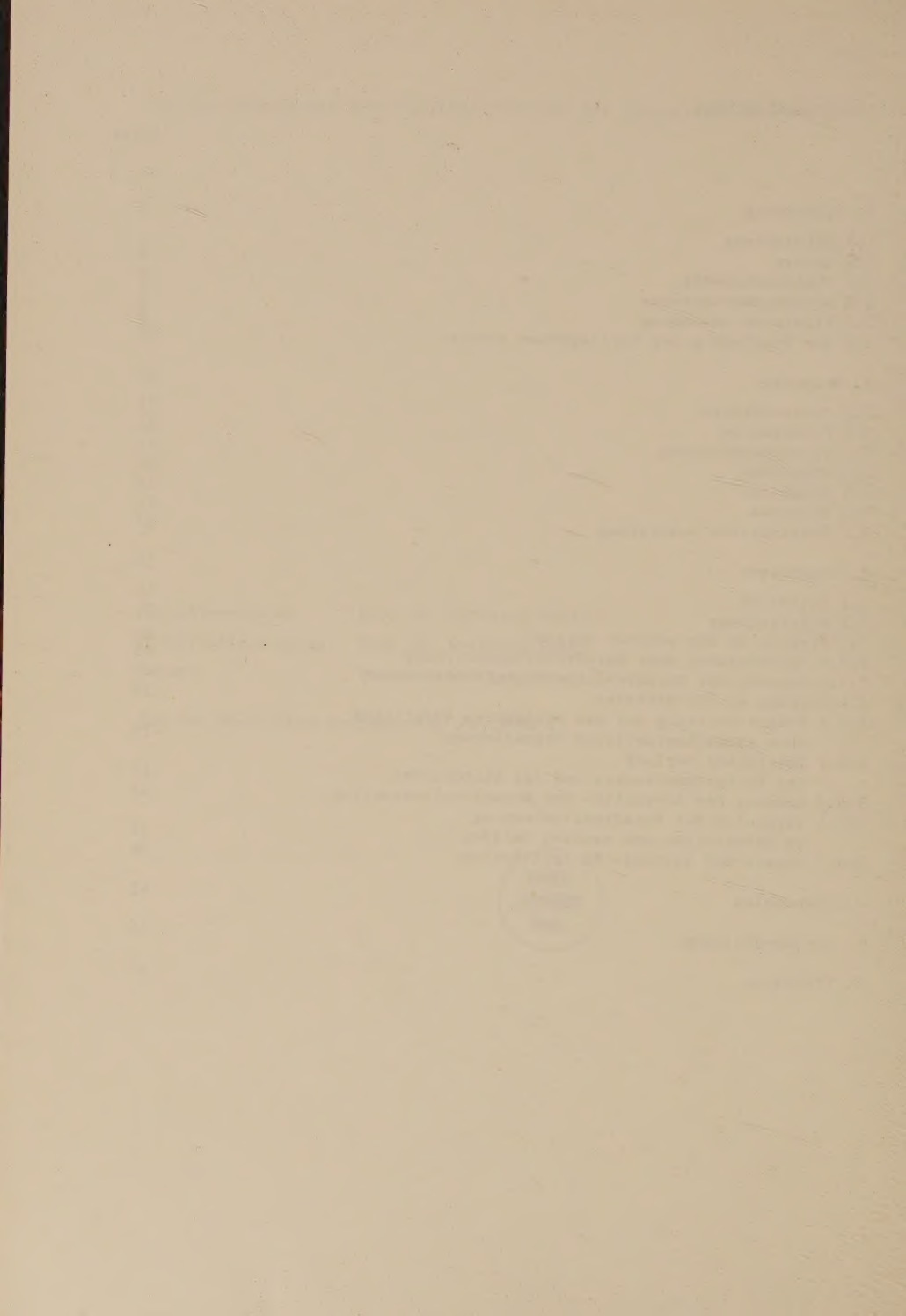
Dekan: Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 10. 1982



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
1.1 Entwicklung	1
1.2 Chemie	1
1.3 Pharmakokinetik	2
1.4 Wirkungsmechanismus	3
1.5 Klinische Anwendung	8
1.6 Zur Begründung der vorliegenden Studie	10
2. Methodik	11
2.1 Versuchstiere	11
2.2 Präparation	11
2.3 Versuchsanordnung	11
2.4 Meßgrößen	14
2.5 Apparatur	16
2.6 Pharmaka	16
2.7 Statistische Auswertung	17
3. Ergebnisse	18
3.1 Blutdruck	18
3.2 Pulsfrequenz	21
3.3 Wirkung an den venösen Gefäßen	24
3.3.1 Venenvolumen ohne Noradrenalineinwirkung	25
3.3.2 Hemmung der Noradrenalinwirkung an den Venen	26
3.4 Wirkung an den Arterien	28
3.4.1 Prazosinwirkung auf den peripheren Widerstand ohne sympathomimetische Stimulierung	29
3.4.2 Zeitlicher Verlauf des Perfusionsdruckes und des Blutdruckes	31
3.4.3 Hemmung der Adrenalin- und Noradrenalinreaktion	32
3.4.4 Vergleich der Noradrenalinhemmung an arteriellen und venösen Gefäßen	37
3.4.5 Lokale und systemische Applikation	38
4. Diskussion	42
5. Zusammenfassung	46
6. Literatur	47



1. Einleitung

Da es sich bei Prazosin um ein relativ neues Pharmakon handelt, dem aber ein recht lebhaftes Interesse entgegengebracht wird, soll einleitend das Wichtigste zur Entstehung, zu den chemischen und pharmakologischen Eigenschaften sowie zur klinischen Anwendung gesagt werden.

Das Forschungsinteresse ist hierbei gleichermaßen ein klinisches wie ein theoretisches. Es soll daher versucht werden, die Forschungstätigkeit von mehreren Seiten her zu beleuchten und zu berücksichtigen. In diesem einleitenden Überblick wird deshalb auch über einige Aspekte informiert, die den Rahmen etwas überschreiten, innerhalb dessen aufgrund der eigenen experimentellen Anordnung Stellung genommen werden kann. Diejenigen Punkte, die in direktem Zusammenhang mit eigenen Ergebnissen stehen, sollen in der abschließenden Diskussion noch einmal aufgegriffen werden.

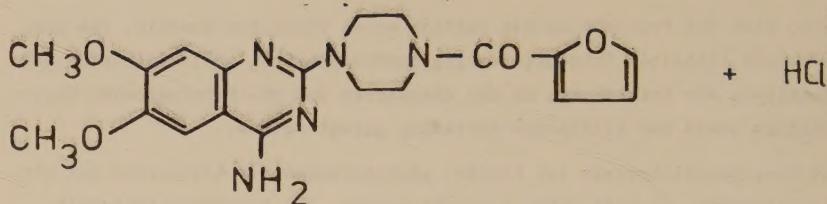
Bei der Vielfalt und dem Umfang der einschlägigen Forschungstätigkeit war es erforderlich, eine Einschränkung auf die wichtigsten Ergebnisse zu versuchen. Die aktuelle Literatur ist bis zum Stand vom Herbst 1981 berücksichtigt.

1.1 Entwicklung

Das von H.J. Hess synthetisierte Quinazolin-Derivat Prazosin ist ein neues Antihypertensivum, dessen Eigenschaften seit 1968 (104) intensiv in klinischen und experimentellen Studien untersucht werden. Zur allgemeinen klinischen Verwendung wurde es erstmals 1973 in England, Neu-Seeland, Mexiko und Südafrika zugelassen. In den USA ist es seit 1976 auf dem Markt. In der Bundesrepublik Deutschland ist es seit 1978 unter dem Handelsnamen Minipress^(R) (Pfizer) als Prazosin-Hydrochlorid in Tablettenform zu 1, 2 und 5 mg erhältlich. Daneben gibt es seit neuem eine fixe Kombination von 0,5 mg Prazosin und 0,25 mg Polythiazid unter dem Namen Polypress (99).

1.2 Chemie

Chemisch handelt es sich um das 1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-furoyl)piperazin-Hydrochlorid mit der Strukturformel:



PRAZOSIN

der Summenformel C₁₉H₂₂N₆O₄Cl und dem Molekulargewicht 419,27. Es ist ein weißes kristallines Pulver, das in H₂O und in isotoner NaCl-Lösung schwach löslich ist.

Die Absicht der Hersteller war, ein neuartiges Antihypertensivum aus Strukturbestandteilen der Phosphodiesterasehemmer Theophyllin und Papaverin sowie dem cyclischen Adenosinmonophosphat zu synthetisieren. Damit erhoffte man sich eine antihypertensive Wirkung durch Erhöhung des cAMP-Spiegels in der Gefäßwandmuskulatur, verbunden mit einer Verhinderung adrenerger Gegenregulationen (wie z.B. Reflextachykardie und Plasmareninanstieg) durch Erhöhung des cGMP-Spiegels in den entsprechenden Geweben (52).

1.3 Pharmakokinetik

Nach oraler Gabe wird Prazosin schnell und fast vollständig absorbiert, wobei es keine Rolle spielt, ob die Einnahme vor oder nach dem Essen erfolgt (131, 134). Die höchsten Plasmakonzentrationen werden 2-3 Stunden nach Einnahme erreicht (140). Die Plasmakonzentration (20 - 150 nl/ml) korreliert zwar mit der eingenommenen Dosis, doch gibt es eine nicht unerhebliche interindividuelle Streuung (122). Dagegen scheint das Absorptionsmuster intra-individuell recht konstant zu sein, sowohl was die maximale Plasmakonzentration als auch was die Zeit betrifft, die zum Erreichen derselben notwendig

ist (17). Die Plasmakonzentration nimmt entsprechend einer Funktion erster Ordnung mit einer Halbwertszeit von 3-4 Stunden an (139). Die Proteinbindung ist mit 97 % hoch. Sie ist weitgehend unabhängig von der Plasmakonzentration. Die Bindung erfolgt u.a. an Globuline, Glykoproteine und Lipoproteine. Die Albuminbindung beträgt nur 70 %. Dies ist vielleicht die Ursache dafür, daß es wenig Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka gibt. Der Verteilungsraum ist mit $42,2 \pm 8,91$ groß. Die Plasmakonzentration korreliert nur anfangs mit dem antihypertensiven Effekt. Dieser hält länger an, als es gemäß der Halbwertszeit zu erwarten wäre, was auf eine effektive Konzentration oder eine starke Bindung am Ort der Wirkung hinweist (30). Untersuchungen zur Gewebeverteilung (52, 129, 131) ergaben hohe Konzentrationen in Lunge, Arterien und Herz, mittlere im Plasma und geringe in Gehirn und Bronchialgewebe.

Es werden 3-8 % der Substanz unverändert renal ausgeschieden. Der überwiegende Anteil wird in der Leber durch Demethylierung, Hydroxylierung, Hydrolyse, Glukuronidierung und Dealkylierung metabolisiert und über die Galle in den Stuhl ausgeschieden. Der First-pass-Metabolismus der Leber dürfte hierbei eine große Rolle spielen. Er drückt sich auch in der relativ geringen Bioverfügbarkeit von 43,5-69,3 % aus. Die mittlere Leber-Clearance wird auf 448 ml/min geschätzt (27), die Gesamt-Clearance auf $12,7 \pm 1,3$ l/h. Bei eingeschränkter Herz- oder/und Nierenfunktion ist die Prazosinwirkung erhöht und die Bioverfügbarkeit oder die Verteilung verändert (25). Mit einer verlängerten Halbwertszeit und mit höheren Spitzenkonzentrationen ist hierbei zu rechnen, so daß bei solchen Patienten eine vorsichtige Dosierung erforderlich ist (120).

1.4 Wirkungsmechanismus

Vorbemerkung zur Blutdruckregulation:

Die Höhe des arteriellen Blutdrucks wird über zwei Regelkreise vermittelt (41). Der erste ist der eigentliche Blutdruck-Regelkreis, mit den variablen Größen des peripheren Widerstandes, als Ausdruck des aktuellen Gesamtgefäßquerschnittes (Gefäßtonus), und dem Herzzeitvolumen, welches sich aus Herzfrequenz und Schlagvolumen (Herzkraft) zusammensetzt. Diese Größen werden über den Baroreceptorreflex und über höhere zentralnervöse Einflüsse, mittels der vegetativen medullären Zentren, neural gesteuert. Der zweite

Regelkreis betrifft die Volumenregulation, wobei dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zentrale Bedeutung zukommt.

Welche Regulationsstörung bei der essentiellen Hypertonie vorliegt, kann bisher nur vermutete werden. Derzeit werden v.a. die vier folgenden Hypothesen diskutiert (19):

- 1) Nervale Ursachen bedingen einen erhöhten peripheren Widerstand.
- 2) Eine zirkulierende vasokonstriktorische Substanz, die aus einer renalen Veränderung stammt, verursacht den erhöhten peripheren Widerstand.
- 3) Die Ursache liegt in den Gefäßen selbst. Entweder reagiert deren Muskulatur empfindlicher auf normale Stimulation, oder sie reagiert zwar normal, aber ihre Struktur bedingt ein verkleinertes Volumen.
- 4) Die Ursache liegt in der Nebennierenrinde und damit im veränderten Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt.

Zur Erklärung des pharmakologischen Wirkungsmechanismus von Prazosin wurden zahlreiche Studien zum Einfluß auf relevante Größen der genannten Regelkreise veröffentlicht. Die wichtigsten Ergebnisse sollen im folgenden kurz dargestellt werden:

Blutdruck:

Sowohl in Tierversuchen mit verschiedenen Species als auch bei Menschen, senkt Prazosin nach oraler wie nach venöser Applikation dosisabhängig sowohl den normalen wie auch den pathologisch erhöhten Blutdruck verschiedener Schweregrade und Genesen. Hierbei werden sowohl systolischer als auch diastolischer Druck verringert (30, 87). Die Blutdrucksenkung ist im Stehen stärker ausgeprägt als im Liegen (55). Die Schwellendosis für die Blutdrucksenkung liegt bei 10 µg/kg. Es tritt keine Gewöhnung ein.

Peripherer Widerstand:

Nach ersten Studien wurde angenommen, daß Prazosin seine antihypertensive Wirkung, gemäß der Herstellungskonzeption, durch direkte Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur an den Widerstandgefäßen ausübe (30) und zusätzlich eine sympatholytische Aktivität (Blockade der α -Rezeptoren) besitze (121). Nachfolgende Arbeiten zeigten jedoch, daß Prazosin zwar die PDE hemmt, aber nicht bei in vivo verwendbaren Dosen (43, 45, 96, 113), und daß hier die Wirkung allein auf einer Hemmung α -adrenerger Rezeptoren beruht (20, 23, 43, 73, 96, 129).

Da Toleranz und sympathische Gegenregulationen weitgehend fehlen, nahm man an, daß selektiv die postsynaptischen α -Rezeptoren besetzt würden, die präsynaptischen dagegen unbesetzt blieben und somit die negative Rückkoppelung der Noradrenalinfreisetzung intakt bliebe (17, 19, 22, 103). Derzeit wird dem Prazosin zusätzlich eine gewisse α -Rezeptoren stimulierende präsynaptische Wirkung zugesprochen (130, 139). Darüber hinaus kann man bei den postsynaptischen Rezeptoren zwei Typen unterscheiden: α_1 -Rezeptoren, die hauptsächlich durch neuronal freigesetztes Noradrenalin stimuliert werden, und α_2 -Rezeptoren, die auch durch exogenes Noradrenalin stimuliert werden können. Prazosin soll selektiv das neuronal freigesetzte Noradrenalin an den α_1 -Rezeptoren blockieren (72). Die hierbei aufgefundenen unterschiedlichen Ergebnisse bei verschiedenen Species (Hund, Katze, Ratte, Hase) und bei verschiedenen Organpräparaten (Herz, A. pulm., Hirnstamm) führten zur Annahme eines unterschiedlichen Verteilungsmusters der Rezeptoren (21, 22, 31, 106, 123). Ähnlich heterogene Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich des Typs der Hemmung. So fand man eine non-kompetitive Noradrenalinhemmung in vivo, dagegen eine kompetitive in vitro (23, 46, 75). Gegenüber Phenylephrin ließ sich eine kompetitive Hemmung in vitro nachweisen (124). Ebenso unterschieden sich die Hemmungstypen bei Gefäßpräparationen aus unterschiedlichen Stromgebieten (22, 26). Neben der Gefäßwiderstandsabnahme über α -Rezeptoren könnte eine β -mimetische Wirkung von reaktiv freigesetztem Adrenalin bei blockierten α -Rezeptoren eine Rolle spielen (60).

ZNS und Ganglien:

Obwohl Prazosin lipophil genug ist, um ins ZNS einzudringen (133), und es hier auch Rezeptoren zu besetzen vermag (46), so ist dennoch die Hypotension nach derzeitiger Auffassung rein peripher bedingt und an eine intakte sympathische Innervation der Peripherie gebunden (94). Zentrale Effekte zeigen sich erst bei Dosen, die erheblich über der für effektive Blutdrucksenkung notwendigen liegen (3), oder etwa bei Gabe in die A. vertebr. (133). Bei therapeutischer Dosierung zeigt sich keine Veränderung von Monoamin-Metaboliten im Liquor cerebrospinalis, wie bei zentralwirksamen Antihypertensiva (118). Eine Wirkung an den vegetativen Ganglien scheint nicht vorzuliegen (17).

Baroreceptoren:

Die Frage, ob eine Erhöhung der Barorezeptorenempfindlichkeit durch Prazosin eine wesentliche Komponente bei der Blutdrucksenkung darstellt, ist derzeit noch nicht endgültig zu beantworten (19, 117). Zumindest bleibt die Fähigkeit, den Blutdruck über die Barorezeptoren zu regulieren, bei therapeutischen Prazosindosen erhalten (85).

Gefäßsystem:

Die dilatierende Wirkung des Prazosins ist unterschiedlich groß in verschiedenen Gefäßprovinzen. Die Wirksamkeit ist nachgewiesen u.a. an den Gefäßen der Extremitäten (97), der Lunge (51, 70, 77), der Leber (33), der Aorta (30), nicht dagegen der Niere (84), wie etwa bei Hydralazin, und an den Coronarien (119). Es besteht eine Wirksamkeit am arteriellen und am venösen Schenkel, wobei zumindest im Tierversuch die Wirkung an den Widerstandsgefäßen überwiegen dürfte (30). Beim Menschen wurde auch eine erhebliche venöse Dilatation nachgewiesen (8, 59). Die gefäßdilatierende Wirkung ist bei Patienten mit essentieller Hypertonie ausgeprägter als bei Normotonikern (2).

Herz:

Als besonderes Charakteristikum des Prazosins ist in zahlreichen Studien das weitgehende Fehlen einer Reflextachykardie hervorgehoben worden (30, 68, 79, 82, 87, 126). Die Untersuchung weiterer Parameter der Herzaktivität ergab einen Anstieg von Kontraktilität, cardiac index und ejection-fraction (6, 10, 66, 67, 82, 90) sowie eine Abnahme von enddiastolischem Kammer-volumen und -druck (42) und eine hiermit in der Regel einhergehende Besserung der subjektiven Beschwerden (18). Die bei insuffizientem Herzen oft erhöhte arterio-venöse Sauerstoffdifferenz wird herabgesetzt (69). Diese positiven Effekte werden vor allem unter Belastungsbedingungen deutlich. Die Zeitspanne körperlicher Belastbarkeit wird verlängert (45). Die hiermit dokumentierte verbesserte Herzleistung ist aus der Abnahme von $\dot{V}_{pre}$ - und afterload hinreichend zu erklären.

Eine direkt inotrope Wirkung wird dem Prazosin nicht zugesprochen (76, 105), eventuell sogar eine negativ inotrope (98, 124). Dennoch ergibt sich eine Verschiebung auf der Ventrikelfunktionskurve wie für Digitalis (88). Ein Absetzen von Prazosin kann die Leistungsfähigkeit rapid verschlechtern (50).

Ein leistungssteigernder Effekt konnte in der letzten Zeit auch für den rechten Ventrikel nachgewiesen werden. Dieser Effekt könnte Folge sein entweder des verringerten Pulmonalwiderstandes oder der verbesserten links-ventrikulären Leistung (29).

Niere:

Ebenso bemerkenswert wie das Ausbleiben einer Reflextachykardie ist das weitgehende Fehlen eines Anstiegs der Plasmareninkonzentration nach Gabe von Prazosin (7, 19, 69, 106, 126). Allerdings gibt es hierzu in letzter Zeit kontroverse Ergebnisse. So wurde eine Aktivierung des RAA-Systems in mehreren Arbeiten dargelegt (38, 110). Die in neuen Arbeiten häufig gefundene Toleranzentwicklung (9, 33) hinsichtlich der kardialen Leistung, vor allem zu Beginn der Therapie (36), könnte damit zusammenhängen (28, 100), zumal sich eine Toleranz mit Aldosteron-Antagonisten (11, 109) sowie mit dem Converting-Enzyme-Blocker Captopril (125) vermeiden läßt. Die renalen Funktionen Nierendurchblutung, glomeruläre Filtration sowie verschiedene Clearance-Verfahren bleiben unverändert (68, 89, 101, 115).

Katecholamin-Stoffwechsel:

Prazosin kann den Noradrenalin-Umsatz im Gehirn beschleunigen und die Noradrenalin-Konzentration verringern. Es kann die Tyrosinhydroxylase-Aktivität erhöhen, während es die Dopamin- β -Hydroxylase-Aktivität nicht beeinflusst. Der hypotensive Effekt scheint aber damit nichts zu tun zu haben, da es sich um einen anderen Dosierungsbereich handelt (7, 40, 45). Nach einer gewissen Zeit der Prazosinanwendung kommt es zu einem Anstieg der Noradrenalin-Konzentration i.S., bei unverändertem Adrenalin Spiegel (127, 138), wenn auch in geringerem Ausmaß als bei nicht selektiven α -Blockern (45). Ebenso steigt die Ausscheidung der Noradrenalin-Metaboliten Methoxyhydroxyphenylglykol und Vanillinmandelsäure an (56).

Vasoaktive Substanzen:

Prazosin beeinflusst nicht Kontraktionen glatter Muskelzellen, die durch Angiotensin (43), Serotonin (26, 73), Kalium- (26, 58), Calcium- (23) und Bariumchlorid (59) vermittelt werden. Die Prazosinwirkung ist ebenfalls unabhängig von endogenem Acetylcholin, Histamin und Interaktion mit β - und mit Dopamin-Rezeptoren (3).

Sonstige Effekte:

Eine α -blockierende Wirkung konnte auch an glatten Muskelzellen außerhalb des Gefäßsystems gefunden werden, und zwar im Darm (37), am Ductus deferens (34) und an den Harnwegen (4).

Es gibt Hinweise auf eine gewisse antiarrhythmische Wirkung (119).

Der intraokulare Druck wird durch Prazosin verringert (24).

Einige Auswirkungen auf die Stoffwechsellage sind bisher bekannt. So kommt es zu einer Verringerung von LDL-Cholesterin und Triglyceriden i.S. (64, 78).

Eine diabetische Stoffwechsellage wird eher günstig beeinflusst (12), da die Insulin-Inkretion leicht ansteigt, wenn auch in geringerem Ausmaß als bei α_2 -Blockern (93). (Vgl.a. unter Nebenwirkungen.)

1.5 *Klinische Anwendung*

Indikationen:

Prazosin ist bei arterieller Hypertonie aller Schweregrade (71) sowohl für Mono- als auch für Kombinationstherapie geeignet. Auch bei chronischer Niereninsuffizienz ist der Einsatz gerechtfertigt (81). Bei Patienten, die wegen Hyperurikämie oder Hypoglykämie keine Diuretika oder wegen Herzinsuffizienz keine β -Blocker vertragen, kann es diese ersetzen (45).

In letzter Zeit hat sich Prazosin auch bei der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz, auch wenn sie mit koronarer Insuffizienz einhergeht, als sehr nützlich erwiesen (6, 10, 33, 45, 129). Der Einsatz ist vor allem für Fälle gerechtfertigt, die sich gegenüber der üblichen Behandlung mit Digitalis und Diuretika refraktär verhalten und keine arterielle Hypotonie aufweisen (116).

Der Einsatz bei Diagnostik und Therapie des Phäochromocytoms könnte eine weitere Einsatzmöglichkeit darstellen (136).

Bei einer Überdosierung von Clonidin ist Prazosin als Antidot wirksam (95).

Möglicherweise ergeben sich in Zukunft Anwendungsgebiete bei der Glaukombehandlung (24) und bei gewissen Miktionsstörungen (4).

Kombinationen

Verschiedene Studien, in denen Prazosin mit Diuretika (108), α -Methyl-DOPA (16, 114) und β -Blockern (137) verglichen oder kombiniert wurde (48, 49, 53, 61),

zeigen, daß es als Ersatz eines dieser oder als zusätzliches Mittel zu verwenden ist, wobei sich keine Überadditiven, sondern additive synergistische Wirkungen ergeben (83, 128).

Der Kombination mit β -Blockern wird neuerdings deshalb verstärkte Aufmerksamkeit zugewendet, weil gezeigt werden konnte, daß während der β -Blockade die Renin-Sekretion über neuronal stimulierte α -Rezeptoren erfolgt (13).

Prazosin wurde oft als Alternative zu Hydralazin gesehen und mit diesem hinsichtlich Wirkung und Nebenwirkung verglichen (62, 69, 135). Es kann aber auch bei Fällen, die sonst nur mit weniger gut verträglichen Präparaten einstellbar sind, mit Hydralazin kombiniert werden (112).

Nebenwirkungen:

Während frühere Studien zum Auftreten von Nebenwirkungen sehr optimistisch waren (15, 92), ist man nach neueren Arbeiten etwas zurückhaltender geworden (102, 122). Die gravierendste Nebenwirkung ist der sog. First-dose-effect, d.h. eine schwere orthostatische Dysregulation, die innerhalb von 90 min nach der erstmaligen Einnahme auftreten und bis zum Kollaps führen kann. Der Wirkungsmechanismus ist noch nicht ganz geklärt. Der Effekt ist dosisabhängig, aber nicht mit der Plasmakonzentration korreliert. Eventuell steht er mit der Natrium-Retention (80) oder mit plötzlichem venösen Pooling (59) im Zusammenhang. Obwohl das Auftreten durch Verringerung der Anfangsdosis seltener geworden ist (107), ist es nicht ganz auszuschließen. Die Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 0,8-2,5 (Hersteller) (115) und 16 (80) Prozent. Die weniger schwerwiegenden, aber dafür häufigeren unerwünschten Wirkungen umfassen vor allem Müdigkeit, Kopfschmerz, Schwäche, Herzklopfen und selten anticholinerge Effekte (35, 123, 132). Meist schwächen sich die Nebenwirkungen im Lauf der Therapie ab (48, 71). Insgesamt scheint ihre Häufigkeit zumindest nicht über der anderer Antihypertensiva zu liegen (5, 17, 63, 65, 128). Ein nicht geklärtes Faktum ist das fast völlige Fehlen von Ejakulationsstörungen, die von einem α -Blocker zu erwarten wären (24).

Wechselwirkungen:

Obwohl Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka meist nicht nachgewiesen werden konnten (1), so scheint doch die Prazosinwirkung durch Indometacin gehemmt zu werden (111).

1.6 Zur Begründung der vorliegenden Studie

Wie erwähnt, wird als Hauptmechanismus von Prazosin eine Blockade von α -Rezeptoren angesehen. Es soll deshalb ein Wirkungsvergleich mit bekannten α -blockierenden Substanzen vorgenommen werden. Dabei soll versucht werden, Aussagen zum Verhalten von Blutdruck und Herzfrequenz sowie Reaktion von Widerstands- und Kapazitätsgefäßen zu machen.

Den Veränderungen von peripherem, arteriellem Widerstand, Blutdruck und Herzfrequenz kommt vor allem in der antihypertensiven Therapie Bedeutung zu. Für die Therapie der myokardialen Insuffizienz und eventuell zum Verständnis des First-dose-Effekts sind zusätzlich Tonusänderungen des venösen Systems von Bedeutung. Ein quantitativer Wirkungsvergleich der beiden Gefäß-schenkel ist deshalb von Interesse.

2. Methodik

2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten insgesamt 28 Katzen beiderlei Geschlechts. Das Körpergewicht betrug im Mittel $2,9 \pm 0,2$ kg. Die Tiere wurden narkotisiert, indem über eine oral eingeführte Magensonde 60 mg / kg Chloralose, die in etwas Wasser aufgelöst worden war, zugeführt wurde. Die narkotische Wirkung war nach ca. 90 min in vollem Umfang eingetreten und hielt über die gesamte Versuchsdauer von ca. 8 Stunden an.

2.2 Präparation

Nach einem Hautschnitt wurden die Femoralgefäße vom Leistenband abwärts auf eine Strecke von ca. 5 cm freipräpariert. Die Kollateralen der A. und V. femor. zur Gegenseite wurden einzeln unterbunden. Zusätzlich wurde unter Schonung der Nn. femor. und ischiad. die Muskulatur in zwei Paketen mit Schnur umwickelt und stark komprimiert, damit eine vollständige Unterbrechung des Kollateralkreislaufs erreicht werden konnte.

In die A. und V. femor. wurden dann ringförmige PVC-Schläuche eingebunden. Diese hatten seitliche Anschlüsse für Meßgeräte, Pumpe und Infusionen. Gemäß den beiden Versuchsanordnungen (s. u.) wurde bei einigen Versuchen an beiden hinteren Extremitäten die Arterie und an einer die Vene eingebunden. Bei den anderen Versuchen wurde beiderseits nur die Arterie eingebunden. Bei dieser Versuchsserie wurde ein venöser Zugang mittels einer Dauerkannüle in der V. brach. geschaffen.

Zur mechanischen Beatmung und zur Registrierung der Spontanatmung wurde eine Trachealkanüle angebracht. Nach Installation des Schlauchsystems erhielten die Versuchstiere 0,5 ml / kg Heparin (Thrombophob^(R)) i.v.

2.3 Versuchsanordnung

Es wurden zwei Versuchsanordnungen angewandt, deren Prinzip aus den beiden folgenden Schemata zu ersehen ist. (Zur Entwicklung der Anordnung s. (39)).

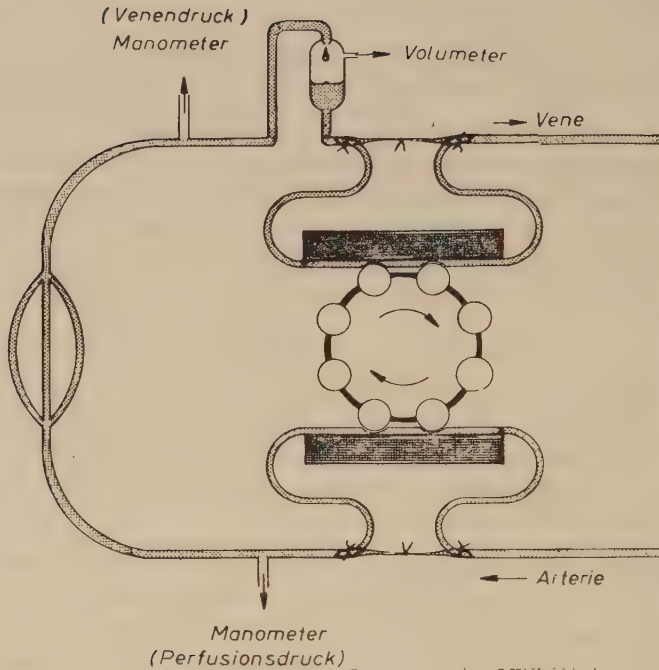


Abb. 1 : Versuchsanordnung 1

Versuchsanordnung 1:

Das aus dem Tier kommende arterielle Blut wird über eine Perfusionsrollenpumpe, die Silikonschläuche von 2 mm $\varnothing$ auswalzt, mit einem konstanten Zeitvolumen in die Extremität gepumpt. Mit einem Manometer kann der Druck, gegen den die Pumpe fördert, gemessen werden.

Das aus dem Bein kommende venöse Blut wird in ein Überlaufgefäß geleitet und von dort über dieselbe Pumpe in das Tier zurückgepumpt. Der Pegel des

Überlaufgefäßes ändert sich, wenn sich zwischen arteriellem Zu- und venösem Abstrom Differenzen ergeben. Diese Pegelverschiebung kann mit einem Volumeter gemessen werden. Nach der Pumpe befindet sich ein Anschluß für i.v. Infusionen.

An der anderen Extremität war nur in die Arterie ein Schlauch eingebunden, an dem seitenständig der arterielle Blutdruck und die Pulsfrequenz registriert wurden.

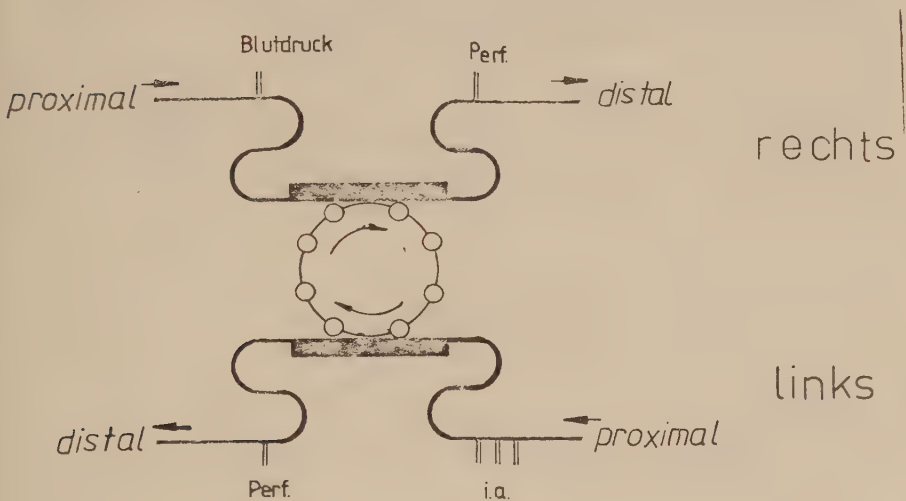


Abb. 2 : Versuchsanordnung 2

Anordnung 2:

Hier wurden beide Beine arteriell über die Pumpe perfundiert und beidseitig der Perfusionsdruck gemessen. Blutdruck und Pulsfrequenz wurden auf einer Seite vor der Pumpe abgeleitet. Auf der anderen Seite waren Anschlüsse für i.a. Infusionen angebracht.

2.4 Meßgrößen

Insgesamt wurden vier Meßgrößen registriert und ausgewertet. Von diesen wurde das Venenvolumen nur in den Versuchen nach Anordnung 1 bestimmt. Zur Überwachung des vitalen Zustands während des Versuchs wurde zusätzlich die spontane Atemtätigkeit kontinuierlich aufgezeichnet, und es wurden in stündlichen Abständen die arteriellen Blutgase bestimmt.

- Blutdruck:

Kontinuierlich über den ganzen Versuch wurden systolischer und diastolischer Druck aufgezeichnet. Zur späteren Auswertung wurde zu bestimmten Meßzeitpunkten der arterielle Mitteldruck berechnet, und zwar nach der Formel:

$$p_m = p_d + 1/3 (p_s - p_d)$$

p_m = arterieller Mitteldruck

p_s = systolischer Druck

p_d = diastolischer Druck

- Pulsfrequenz:

Die Pulsfrequenz wurde über denselben Anschluß wie der Blutdruck fortlaufend registriert.

- Perfusionsdruck:

Der Perfusionsdruck ist eine Funktion des von der Pumpe geförderten Zeitvolumens, der Fließeigenschaften des Blutes und des peripheren Widerstandes. Da die Pumpleistung zu Versuchsbeginn auf einen bestimmten Wert, und zwar auf 1 bis 2 ml / min · 100 g Gewebe, eingestellt und dann nicht mehr geändert wurde und die Eigenschaften des Blutes als konstant angenommen werden dürfen, verändert sich der Perfusionsdruck nur bei Änderungen des peripheren Widerstandes. Somit ist er ein Maß für den Gesamtquerschnitt der Widerstandsgefäße in der perfundierten Extremität. Aus der Höhe des Perfusionsdruckes wird also auf das Ausmaß der Erregung glatter Muskelzellen

in den präkapillären Gefäßen geschlossen. Durch die Pumptechnik bedingt, hat auch der Perfusionsdruck systolische und diastolische Werte. Zur Auswertung wurde hier zu den interessierenden Meßzeitpunkten das arithmetische Mittel gebildet.

- Venenvolumen:

Stoppt man in der Versuchsanordnung 1 die Perfusionspumpe und senkt gleichzeitig das Überlaufgefäß unter das Niveau des Tisches, auf dem das Tier liegt, so fließt das Blut gemäß der Schwerkraft aus dem venösen System des Beines in das Überlaufgefäß. In diesem steigt der Pegel an, was mit dem Volumeter gemessen und mit einem Schreiber in einer Zeit/Volumen-Beziehung (Abb. 3) registriert wird. Aus dem Verlauf dieser Kurve läßt sich auf folgende Weise das Venenvolumen in ml errechnen:

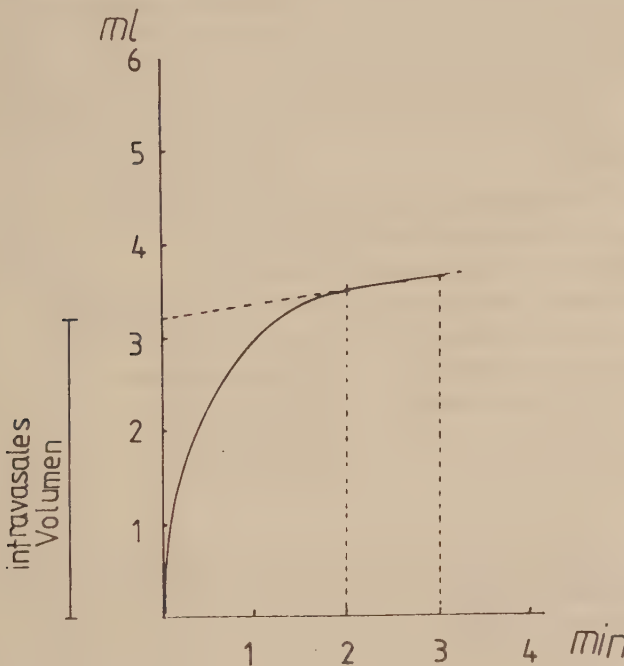


Abb. 3: Bestimmung des Venenvolumens

Zu Beginn des Auslaufs ergibt sich ein steiler Anstieg, der nach etwa 30 sec flacher wird und sich einer Geraden nähert. Nur der steile Anstieg repräsentiert intravasales Volumen, während der flache Anstieg aus transkapillärer Flüssigkeitsresorption resultiert. Es wird deshalb eine Gerade bei den Schnittpunkten 2 und 3 angelegt, da jetzt die Venen leer sind und der Ordinatenabschnitt zum Zeitpunkt t_0 als intravasales Volumen angesehen werden kann. Dieses sogenannte Auslaufvolumen ist ein Maß für den Füllungszustand und damit für das Ausmaß der Kontraktion glatter Muskelzellen an den kapazitativen Gefäßen zu einem bestimmten Zeitpunkt.

- Zusätzliche Messungen:

Ergaben sich bei den Messungen der Spontanatmung und des arteriellen pO_2 , pCO_2 , pH Abweichungen von den Normbereichen, so wurde dies durch Einsatz von mechanischer Beatmung und durch i.v. Gaben von $NaHCO_3$ ausgeglichen.

2.5 Apparatur

Bei der Durchführung der Versuche wurden Gerätschaften der folgenden Typen und Hersteller verwendet:

Mechanische Beatmung: Beatmungspumpe nach Starling der Fa. Braun.

Pulsfrequenzmessung: Cardiotachygraph Diefenbach.

Blutdruck- und Perfusionsdruckmesser: Manometer Hansen.

Registrierung von Blutdruck, Perfusionsdruck, Pulsfrequenz und Atmung:
12-Kanal-Schreiber der Fa. Schwarzer.

Venenauslaufvolumenmessung: Volumeter mit Fotowiderstandsmessung
mit Gleichstrombrücken der Fa. Filbig KG.

Venenauslaufvolumenregistrierung: Toshin-Electron-Schreiber.

2.6 Pharmaka

Es wurden folgende Pharmaka verwendet, die, falls nötig, mit 0,9% pyrogenfreier NaCl-Lösung verdünnt wurden:

Adrenalinhydrochlorid (Suprarenin^(R)),

D+Glukochloralose (Merck),

Heparin (Thrombophob^(R) Nordmark),

Noradrenalinhydrochlorid (Arterenol^(R) Hoechst),

Phenoxybenzamin (Rhöm),
Phentolamin (Regitin^(R) Ciba),
Prazosin (Minipress^(R) Pfizer).

2.7 Statistische Auswertung

Zur statistischen Berechnung wurden Unterschiede von Mittelwerten auf ihre Signifikanz geprüft. Es ergaben sich sowohl Anordnungen mit abhängigen als auch solche mit unabhängigen Stichproben. Geprüft wurde mit dem jeweils entsprechenden t-Test, bei zweiseitiger Fragestellung.

3. Ergebnisse

3.1 Blutdruck

Über die gesamte Versuchsdauer wurden systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Pulsfrequenz registriert.

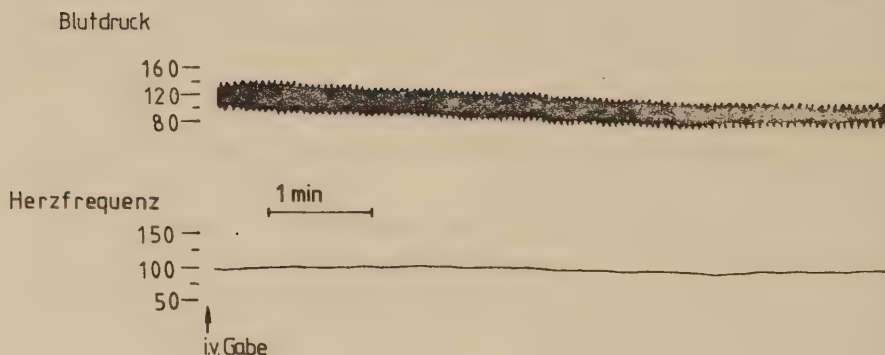


Abb. 4 : Originalregistrierung von Blutdruck und Herzfrequenz nach i.v. Prazosingabe

Zur Erfassung der antihypertensiven Wirksamkeit von Prazosin im Vergleich zu Phentolamin und Phenoxybenzamin wurde eine Dosis/Wirkungs-Beziehung der Blutdruckabnahme erstellt. Hierzu wurde der arterielle Mitteldruck vor Pharmakongabe und 30 min danach bestimmt. (Zum zeitlichen Verlauf der Blutdruckabnahme vgl. Diagramm in 3.4.2).

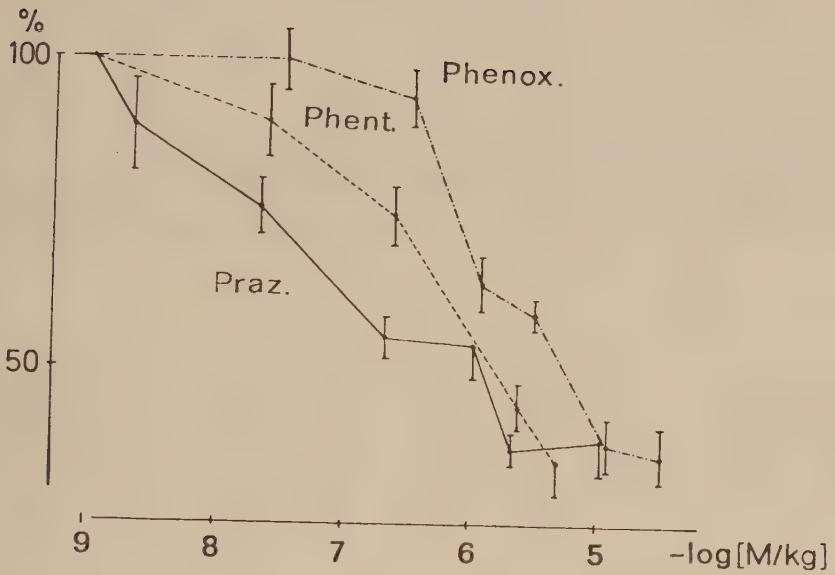


Diagramm 1: Dosis/Wirkungs-Beziehung bei Blutdruckabnahme nach Gabe verschiedener Antihypertensiva

Tabelle zu Diagramm 1

Prazosin-Konzentration	$2,39 \times 10^{-9}$	$2,39 \times 10^{-8}$	$2,39 \times 10^{-7}$	$1,19 \times 10^{-6}$	$2,39 \times 10^{-6}$	$1,19 \times 10^{-5}$
$\bar{x}$	89	76	55	54	37	39
SE	15,4	8,8	6,6	10,8	4,6	12,1
n	5	8	12	5	13	3
Phentolamin-Konzentration	$2,66 \times 10^{-8}$	$2,66 \times 10^{-7}$	$2,66 \times 10^{-6}$	$5,52 \times 10^{-6}$		
$\bar{x}$	90	75	44	33		
SE	11,9	9,4	7,5	10,3		
n	5	6	8	5		
Phenoxabenazin-Konzentration	$2,94 \times 10^{-8}$	$2,94 \times 10^{-7}$	$1,41 \times 10^{-6}$	$2,94 \times 10^{-6}$	$1,47 \times 10^{-5}$	$2,94 \times 10^{-5}$
$\bar{x}$	100	94	64	59	38	36
SE	9,8	9,8	9,0	5,0	8,4	12,8
n	3	6	4	6	6	5

Aus den Kurvenverläufen in Diagramm 1 ist zu ersehen:

- 1) Die maximale Wirkung ist bei allen Pharmaka etwa gleich groß (Prazosin 37 %, Phentolamin 33 %, Phenoxybenzamin 36 %).
- 2) Die für eine bestimmte Wirkung notwendige Dosis ist für Prazosin am niedrigsten.

3.2 Pulsfrequenz

Zur Untersuchung des Einflusses von Prazosin auf die Pulsfrequenz wurde sowohl ein Zeitverlauf bis 25 min nach einer i.v. Gabe als auch eine Dosis/Wirkungs-Beziehung herangezogen.

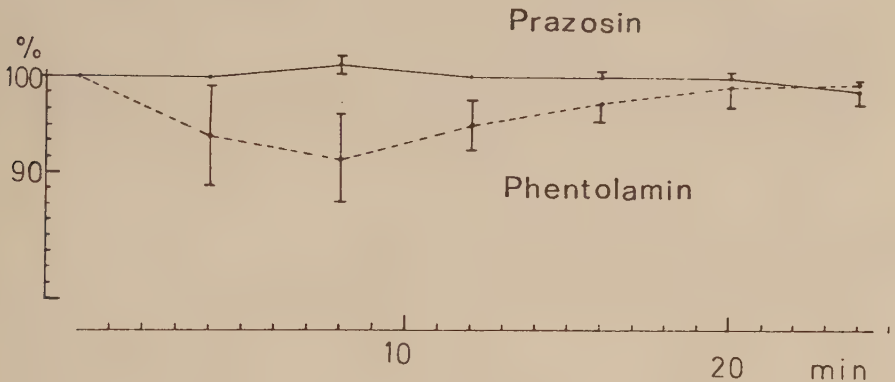


Diagramm 2: Zeitlicher Verlauf der Pulsfrequenz nach i.v. Gabe von 0,2 mg Prazosin / kg und 0,3 mg Phentolamin / kg

Tabelle zu Diagramm 2

Prazosin n=4	0	4	8	12	16	20	24
$\bar{x}$	100	100	101	100	100	100	99
SE	0	0	0,8	0	0,3	0,3	1,3
Phentolamin n=3	0	4	8	12	16	20	24
$\bar{x}$	100	94	91	95	96	98	99
SE	0	7,6	6,7	4,3	3,4	2,7	2,6

Aus Diagramm 2 ist ersichtlich:

- 1) Die i.v. Gabe von 0,2 mg Prazosin / kg führt zu keiner Veränderung der Pulsfrequenz.
- 2) Die Vergleichsgabe von 0,3 mg Phentolamin / kg führt zu einem initialen Abfall auf 91% des Ausgangswertes nach 8 min (statistisch nicht signifikant), mit einem anschließenden Wiederanstieg zum Ausgangswert innerhalb von 20 min.

Für die Dosis/Wirkungs-Beziehung wurden die Werte vor und 30 min nach der Pharmakongabe für jede einzelne Dosis ermittelt.

(Siehe Diagramm 3 auf S. 23.)

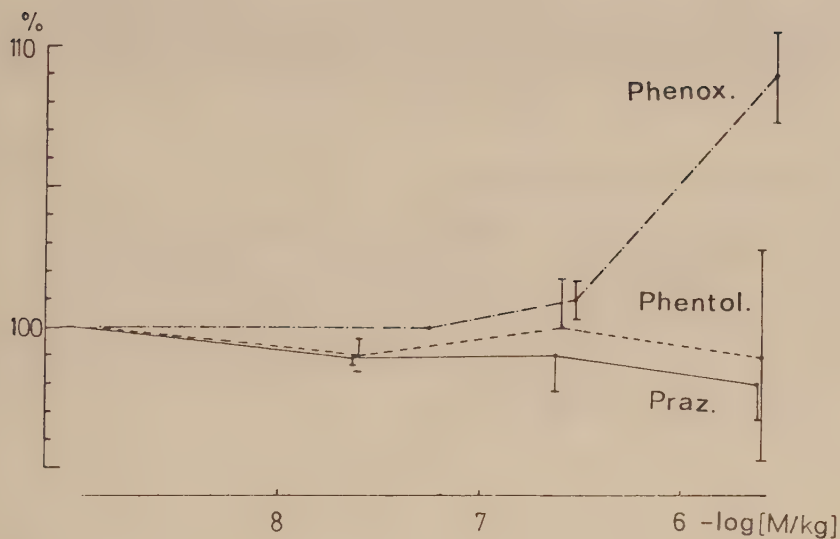


Diagramm 3: Dosis/Wirkungs-Beziehungen der Pulsfrequenz nach Gabe verschiedener Antihypertensiva

Tabelle zu Diagramm 3

$-\log/M \cdot kg$		8	7	6
Prazosin n = 9	$\bar{x}$	99	99	98
	SE	0,6	2,6	2,6
Phentol. n = 6	$\bar{x}$	99	100	99
	SE	1,2	3,4	7,7
Phenox. n = 5	$\bar{x}$	100	101	109
	SE	0	1,4	3,2

Es ergibt sich:

- 1) Prazosin und Phentolamin verändern in keiner Dosis die Pulsfrequenz.
- 2) Phenoxybenzamin führt in der höchsten Dosierung zu einem signifikanten ($p = 0,05$) Anstieg der Pulsfrequenz auf 109 % des Ausgangswertes.

3.3 Wirkung an den venösen Gefäßen

Es soll untersucht werden, ob Prazosin einen Einfluß auf den Kontraktionszustand der venösen Gefäße hat und ob es einer durch Noradrenalingabe bedingten Venentonisierung entgegenwirken kann. Hierzu wurden Bestimmungen des venösen Volumens unter Einwirkung von Prazosin sowohl ohne als auch mit Noradrenalinstimulierungen gemacht (Abb. 5). Als Vergleichssubstanzen dienten Phentolamin und Phenoxybenzamin.

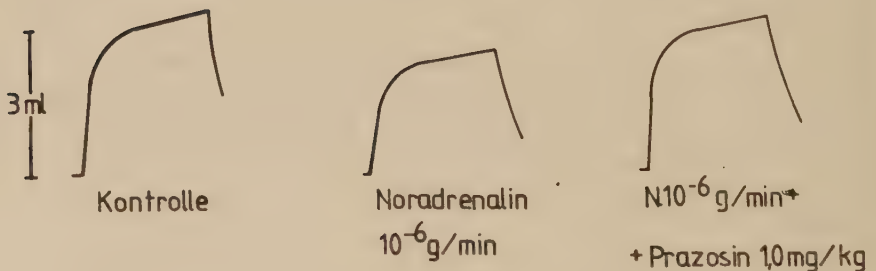


Abb. 5: Originalregistrierung zur Bestimmung des Auslaufvolumens

3.3.1 Venenvolumen ohne Noradrenalineinwirkung

Das Venenvolumen wurde vor und 30 min nach i.v. Pharmakongabe bestimmt und gegen die Dosis aufgetragen (Diagramm 4).

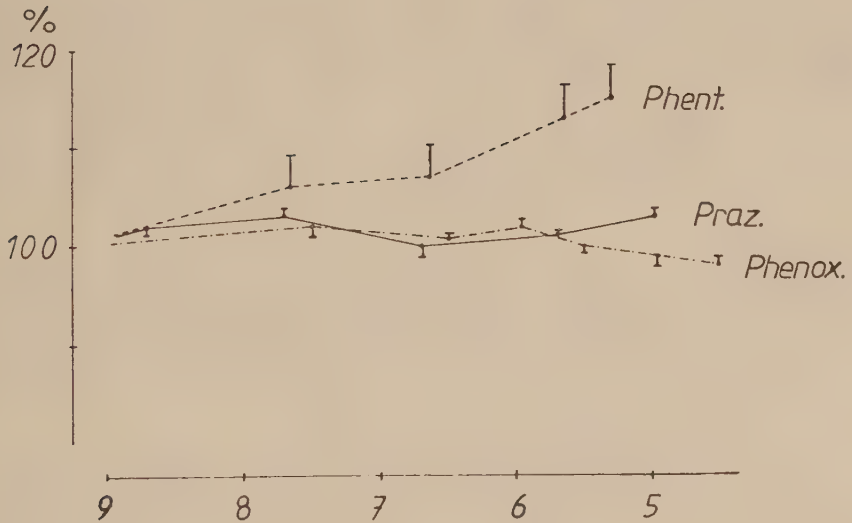


Diagramm 4: Dosis/Wirkungs-Beziehung des Venenvolumens nach Gabe verschiedener Antihypertensiva

Tabelle zu Diagramm 4

Prazosin-Konz.		$2,39 \times 10^{-9}$	$2,39 \times 10^{-8}$	$2,39 \times 10^{-7}$	$2,39 \times 10^{-6}$	$1,19 \times 10^{-5}$	
n = 5	$\bar{x}$	102	103	100	101	103	
	SE	1,4	1,3	1,9	0,9	1,7	
Phentolamin-Konz.		$2,66 \times 10^{-8}$	$2,66 \times 10^{-7}$	$2,66 \times 10^{-6}$	$5,52 \times 10^{-6}$		
n = 5	$\bar{x}$	106	107	113	115		
	SE	6,7	7,7	7,5	7,4		
Phenoxyb.-Konz.		$2,94 \times 10^{-8}$	$2,94 \times 10^{-7}$	$1,47 \times 10^{-6}$	$2,94 \times 10^{-6}$	$1,47 \times 10^{-5}$	$1,94 \times 10^{-5}$
n = 6	$\bar{x}$	102	101	102	100	99	98
	SE	2,2	0,8	1,6	0,8	2,1	2,5

Es ergibt sich:

- 1) Prazosin und Phenoxybenzamin bewirken keine Veränderung des Venenvolumens.
- 2) Phentolamin führt zu einer Vergrößerung des Venenvolumens auf 115 % des Ausgangswertes, was sich statistisch als Tendenz ($p=0,08$) manifestiert.

3.3.2 Hemmung der Noradrenalinwirkung an den Venen

Die Differenz der Venenvolumina vor und unmittelbar nach einer i.a. Infusion von $2 \mu\text{g}$ Noradrenalin /min ergibt den Ausgangswert bzw. 0 % Noradrenalinhemmung. Diese Differenz wurde jeweils vor und 30 min nach i.v. Gabe von Prazosin, Phentolamin und Phenoxybenzamin gemessen (Diagramm 5).

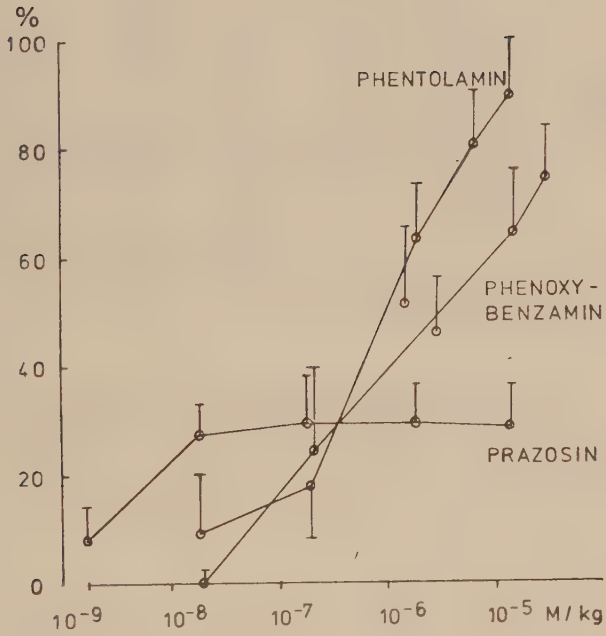


Diagramm 5: Dosis/Wirkungs-Beziehung der Noradrenalinhemmung an den Venen nach Gabe verschiedener Antihypertensiva

Tabelle zu Diagramm 5

Prazosin-Konz. n = 5		$2,39 \times 10^{-9}$	$2,39 \times 10^{-8}$	$2,39 \times 10^{-7}$	$2,39 \times 10^{-6}$	$1,19 \times 10^{-5}$
	$\bar{x}$	8	29	31	31	30
	SE	6,9	6,1	9,5	7,4	7,9
Phentolamin-Konz. n = 5		$2,66 \times 10^{-8}$	$2,66 \times 10^{-7}$	$2,66 \times 10^{-6}$	$5,52 \times 10^{-6}$	$2,66 \times 10^{-5}$
	$\bar{x}$	10	18	66	84	93
	SE	11,0	10,1	10,2	10,1	11,4
Phenoxyb.-Konz. n = 6		$2,94 \times 10^{-8}$	$2,94 \times 10^{-7}$	$2,94 \times 10^{-6}$	$1,47 \times 10^{-6}$	$2,94 \times 10^{-5}$
	$\bar{x}$	0	25	48	67	77
	SE	3,1	16,5	10,4	12,1	9,9

Es ergibt sich:

- 1) Die Wirkung des Prazosins an den Venen ist mit einer maximalen Noradrenalin-hemmung von 31 % wesentlich geringer als die von Phenoxybenzamin mit 77 % und Phentolamin mit 93 %.
- 2) Die Prazosinwirkung setzt schon bei geringerer Dosierung ein als die Wirkung von Phentolamin und Phenoxybenzamin.

3.4 Wirkung an den Arterien

Bei der Untersuchung der Prazosinwirkung an den arteriellen Widerstandsgefäßen geht es um die Klärung folgender Fragen:

- Welchen Einfluß hat Prazosin auf den Kontraktionszustand der arteriellen Widerstandsgefäße ohne sympathomimetische Stimulierung und mit einer solchen?
- Welchen zeitlichen Aspekt hat dieser Einfluß?
- Wie ist das Verhältnis zwischen peripherem Widerstand und Blutdruck?
- In welchem Verhältnis stehen venöse und arterielle Wirkung?
- Gibt es Unterschiede zwischen lokaler und systemischer Anwendung?

3.4.1 Prazosinwirkung auf den peripheren Widerstand ohne sympathomimetische Stimulierung

Die Originalregistrierung zeigt ein Beispiel für das Verhalten des Perfusionsdruckes (als Maß für den peripheren Gesamtwiderstand) nach einer i.a. Gabe.

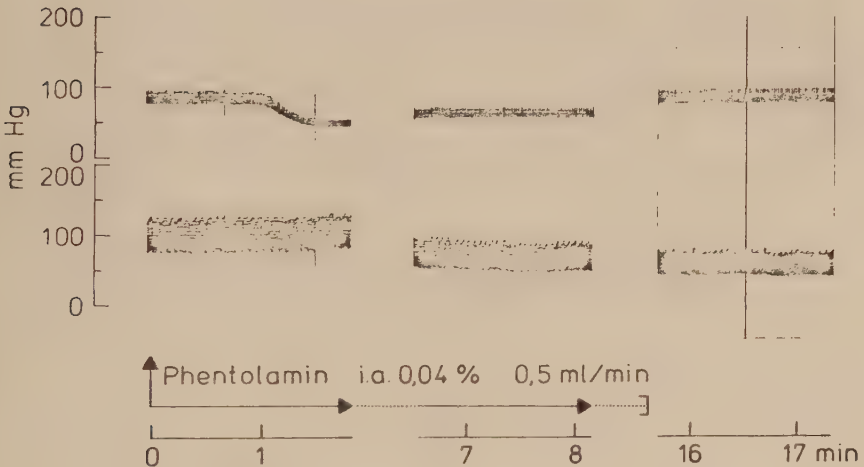


Abb. 6 : Originalregistrierung von Perfusionsdruck (oben) und Blutdruck (unten) nach i.a. Infusion eines Antihypertensivums

Man erkennt einen kurzen initialen Abfall und einen langsameren Wiederanstieg des Perfusionsdruckes. Als erstes sollte geklärt werden, ob Prazosin zu einer dauerhaften Senkung des Perfusionsdruckes führt oder ob der Wiederanstieg bis zum Ausgangsniveau zurückführt. Hierzu wurden Messungen vor Pharmakongabe und 30 min danach, als der Perfusionsdruck schon einige Zeit wieder ein stabiles Verhalten zeigte, durchgeführt. Die prozentuale Differenz der Meßwerte vor und nach Pharmakongabe bei verschiedenen Dosierungen zeigt das folgende Diagramm.

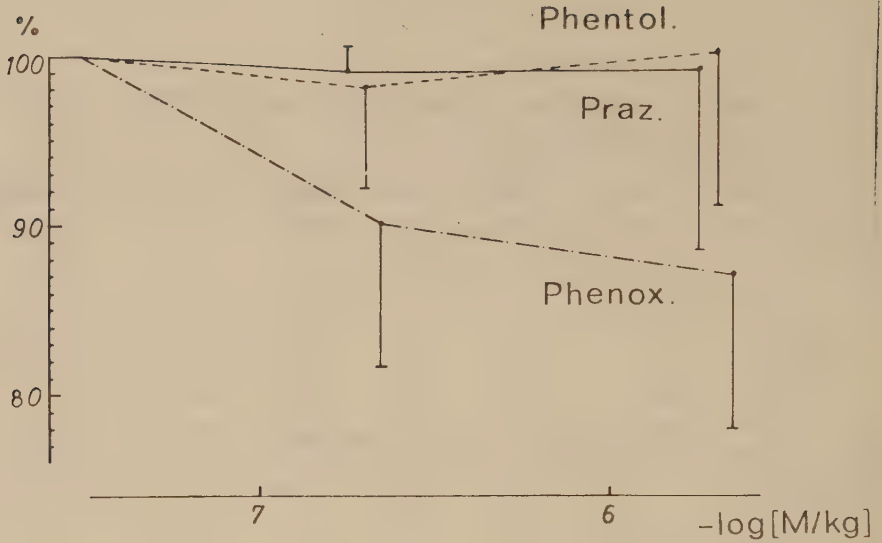


Diagramm 6: Dosis/Wirkungs-Beziehung des Perfusionsdrucks.
Die Meßwerte zeigen prozentuale Abweichungen vor und nach Gabe verschiedener Antihypertensiva.

Tabelle zu Diagramm 6

Prazosin- Konz. n = 7		2,39 x 10 ⁻⁷	2,39 x 10 ⁻⁶
	$\bar{x}$	99	98
	SE	11,6	10,6
Phentolamin- Konz. n = 5		2,66 x 10 ⁻⁷	2,66 x 10 ⁻⁶
	$\bar{x}$	98	100
	SE	6,1	9,2
Phenoxyb.- Konz. n = 4		2,94 x 10 ⁻⁷	2,94 x 10 ⁻⁶
	$\bar{x}$	90	88
	SE	8,3	9,1

Es ergibt sich:

- 1) Prazosin und Phentolamin führen zu keiner dauerhaften Änderung des Perfusionsdruckes.
- 2) Phenoxybenazim führte zu einem Absinken des Perfusionsdruckes auf 88 % des Ausgangswertes. Die Differenz ließ sich aber nicht statistisch sichern.

3.4.2 Zeitlicher Verlauf des Perfusionsdruckes und des Blutdruckes

Eine Gegenüberstellung des Verhaltens von Perfusionsdruck und arteriellem Blutdruck im Anschluß an eine i.v. Gabe von Prazosin und Phentolamin zeigt das folgende Diagramm (Diagramm 7).

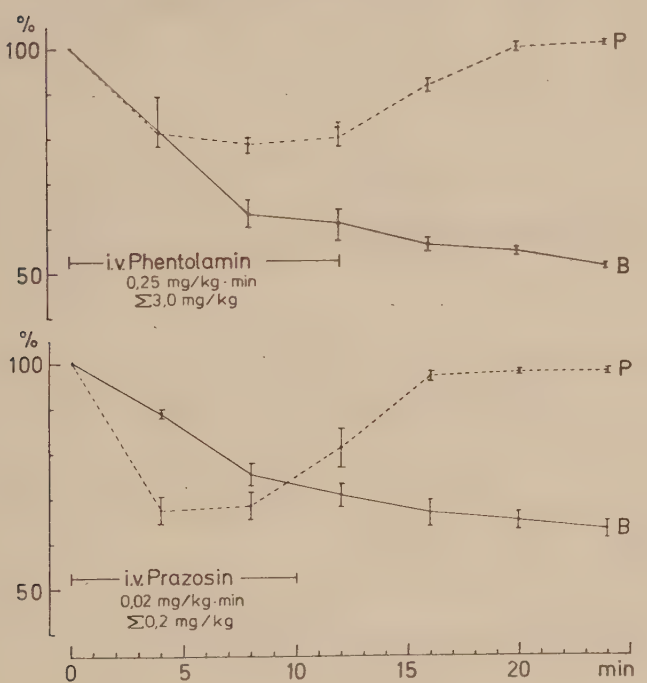


Diagramm 7: Zeitlicher Verlauf von Perfusionsdruck und Blutdruck nach i.v. Gabe von Antihypertensiva

Tabelle zu Diagramm 7

Prazosin (n = 4)

Blutdruck		0	4	8	12	16	20	24
	$\bar{x}$	100	88,5	74,9	70,5	67,1	64,7	62,8
	SE	0	2,1	5,3	5,5	5,7	3,8	3,6
p-Perf.								
	$\bar{x}$	100	67,1	68,2	80,9	97,0	98,2	98,2
	SE	0	6,0	6,4	8,6	2,0	1,4	1,4

Phentolamin (n = 3)

Blutdruck		0	4	8	12	16	20	24
	$\bar{x}$	100	81,3	63,0	60,7	56,0	54,5	51,0
	SE	0	14,8	6,4	6,6	7,5	5,8	4,7
p-Perf								
	$\bar{x}$	100	81,1	78,4	80,0	91,4	99,8	101
	SE	0	4,8	2,9	4,3	3,0	1,7	0,9

Es zeigt sich, daß bei beiden Antihypertensiva Perfusionsdruck und Blutdruck nicht in analoger Weise verlaufen. Während der Blutdruck gesenkt wird (vgl. 3.1.), kehrt der Perfusionsdruck nach starkem initialem Abfall schnell wieder auf den Ausgangswert zurück.

3.4.3 Hemmung der Adrenalin- und Noradrenalinreaktion

Adrenalin und Noradrenalin (2 μg / min i.a.) bewirken einen deutlichen Anstieg des Perfusionsdruckes.(Abb. 7).

Prazosin bewirkte eine Abschwächung der Noradrenalinreaktion in allen Versuchen. Bei Adrenalin zeigte sich in einigen Versuchen sogar ein Absinken des Perfusionsdruckes (Adrenalinumkehr).

Das Ausmaß der Noradrenalinhemmung im Vergleich zu Phentolamin und Phenoxybenzamin zeigt Diagramm 8.

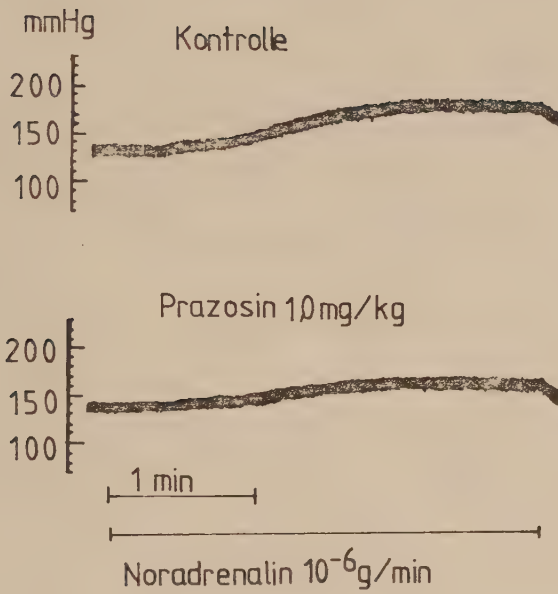


Abb. 7 : Originalregistrierung.

Anstieg des Perfusionsdruckes nach Noradrenalingabe
ohne vorherige Prazosin-gabe und mit einer solchen

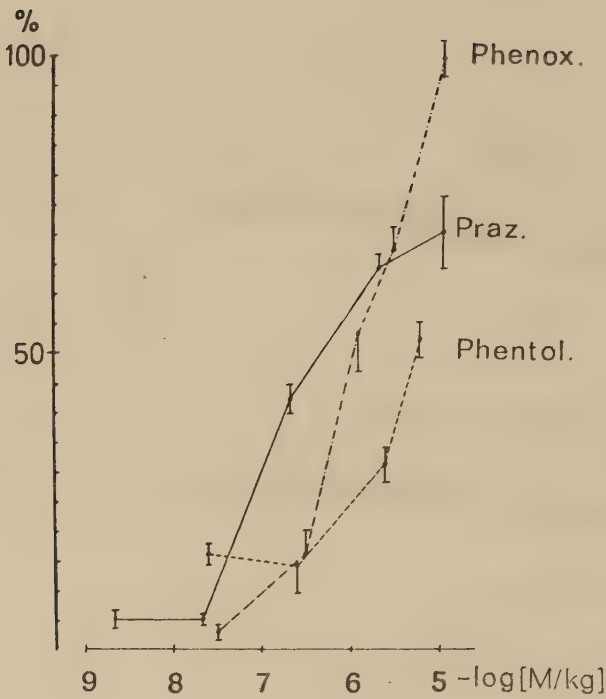


Diagramm 8: Dosis/Wirkungs-Beziehung der Noradrenalinhemmung an den arteriellen Gefäßen

Tabelle zu Diagramm 8

Prazosin-Konz.		$2,39 \times 10^{-9}$	$2,39 \times 10^{-8}$	$2,39 \times 10^{-7}$	$2,39 \times 10^{-6}$	$1,19 \times 10^{-5}$
	$\bar{x}$	5	5	42	64	60
	SE	3,2	1,7	4,9	4,4	11,6
	n	8	8	12	12	4
Phentolamin-Konz.		$2,66 \times 10^{-8}$	$2,66 \times 10^{-7}$	$2,66 \times 10^{-6}$	$5,52 \times 10^{-6}$	
	$\bar{x}$	16	14	31	52	
	SE	3,6	8,8	6,0	6,0	
	n	6	6	6	5	
Phenoxyb.-Konz.		$2,94 \times 10^{-8}$	$2,94 \times 10^{-7}$	$1,47 \times 10^{-6}$	$2,94 \times 10^{-6}$	$1,47 \times 10^{-5}$
	$\bar{x}$	3	16	53	67	99
	SE	2,2	7,6	13,0	7,7	7,3
	n	3	6	3	6	6

Hieraus ergibt sich:

- 1) Die Noradrenalinreaktion läßt sich mit Phenoxybenzamin vollständig (99 %), mit Phentolamin (52 %) und Prazosin (70 %) teilweise hemmen.
- 2) Die Prazosinwirkung beginnt bei niedrigeren Dosen als die Wirkung der beiden Vergleichssubstanzen.

Ein Vergleich der Abnahme der noradrenergen Reaktion mit Abnahme des arteriellen Blutdrucks ergibt, wie Diagramm 9 zeigt, für alle verwendeten Pharmaka parallele Verläufe.

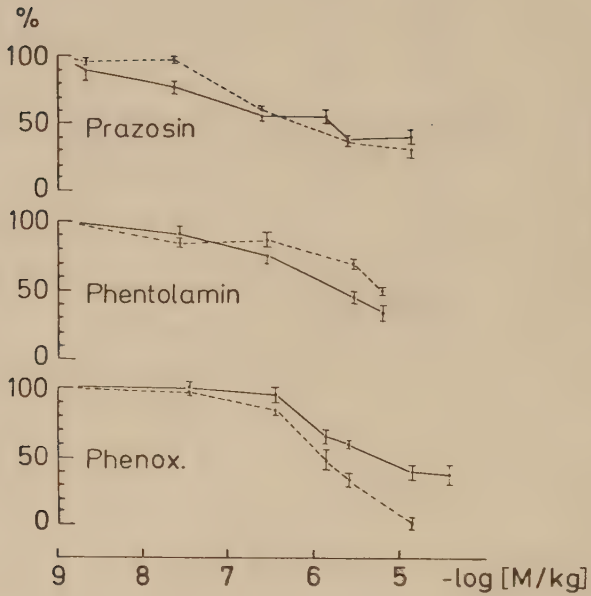


Diagramm 9: Vergleich der Abnahme von Blutdruck (—) und arterieller Noradrenalinreaktion (---)

3.4.4 Vergleich der Noradrenalinhemmung
an arteriellen und venösen Gefäßen

In Diagramm 10 werden die einzeln bereits dargestellten Ergebnisse (vgl. 3.4.2 und 3.4.3.) der Noradrenalinhemmung an arteriellen und venösen Gefäßen einander gegenübergestellt.

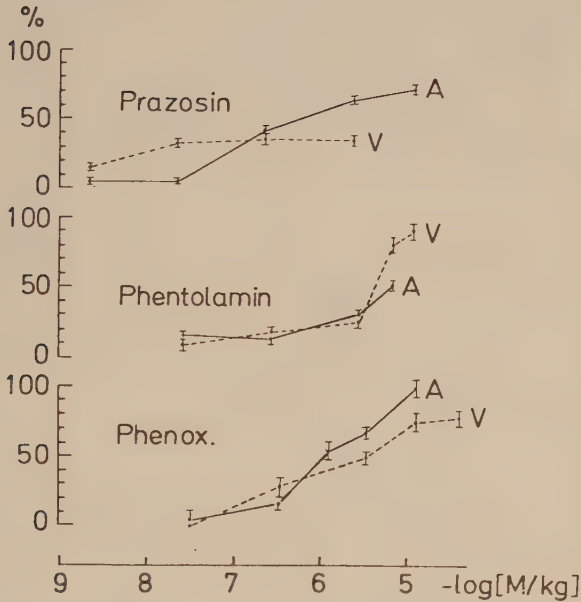


Diagramm 10: Vergleich der Noradrenalinhemmung an
arteriellen (A) und venösen (V) Gefäßen

Hieraus ist ersichtlich:

- 1) Die maximale Wirkung von Prazosin ist an den Arterien (70%) höher als an den Venen (31%), bei denen die Wirkung jedoch schon bei geringerer Dosierung einsetzt.
- 2) Phentolamin wirkt stärker an den Venen (93%) als an den Arterien (52%), dagegen überwiegt bei Phenoxybenzamin die Wirkung an den Arterien (99%) die an den Venen (77%).

3.4.5 Lokale und systemische Applikation

Mit der in 2.3. beschriebenen Versuchsanordnung 2 wurde die Interaktion von Prazosin mit Adrenalin und Noradrenalin untersucht. Dabei erfolgten Adrenalin- bzw. Noradrenalininfusionen gleichzeitig in beide Beine (in den Dosierungen von 0,5 - 1,0 - 2,0 $\mu\text{g/min}$ i.a.), Prazosin in ein Bein (i.a.). Der Perfusionsdruck wurde beiderseits registriert. Die Reaktion im „Prazosin-bein“ entspricht der lokalen, die im „Nicht-Prazosin-Bein“ der systemischen Anwendung von Prazosin.

Die Diagramme 11 und 12 verdeutlichen, daß für Adrenalin und für Noradrenalin ähnliche Verhältnisse bestehen.

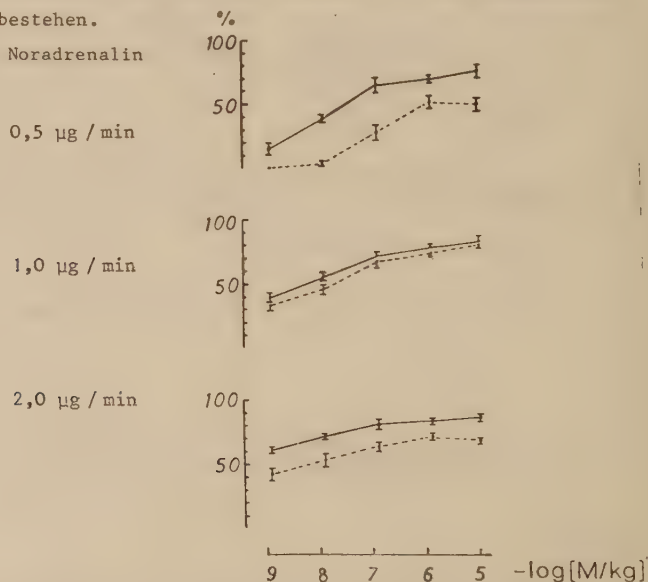


Diagramm 11: Hemmung der Noradrenalinreaktion bei lokaler (—) und bei systemischer (---) Anwendung von Prazosin bei unterschiedlichen Noradrenalindosen.

Tabelle zu Diagramm 11

Prazosin-Konz.		2,39 x 10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	1,19 x 10 ⁻⁶
2 µg NA lokal	$\bar{x}$	15	39	65	70	76
	SE	7,9	6,4	9,7	3,4	6,8
	n	4	4	4	4	4
	system. $\bar{x}$	0	4	28	52	50
	SE	0	2,3	11,5	10,1	9,5
	n	4	4	4	4	4
1 µg NA lokal	$\bar{x}$	39	56	72	79	84
	SE	5,4	5,3	4,9	3,6	3,7
	n	4	4	4	4	4
	system. $\bar{x}$	33	56	72	79	84
	SE	7,8	10,5	4,0	2,6	4,6
	n	4	4	4	4	4
0,5 µg NA lok.	$\bar{x}$	61	72	81	84	87
	SE	3,3	2,5	6,8	4,3	6,2
	n	4	4	4	4	4
	system. $\bar{x}$	42	53	64	72	69
	SE	9,3	8,9	7,6	4,3	3,7
	n	4	4	4	4	4

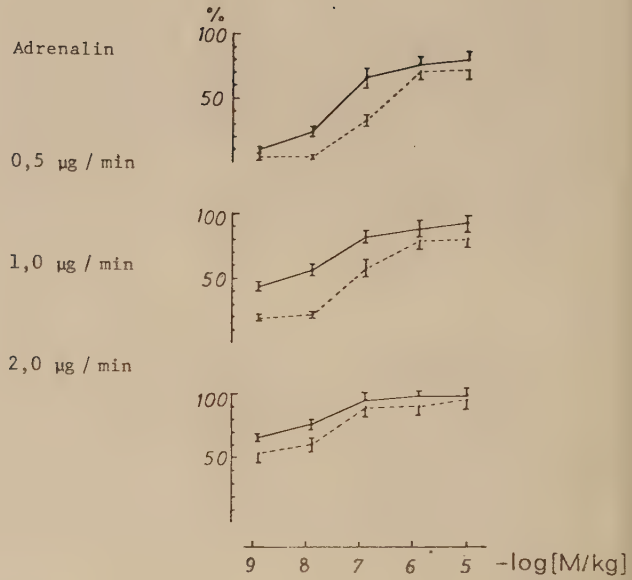


Diagramm 12: Hemmung der Adrenalinreaktion bei lokaler (—) und bei systemischer (---) Anwendung von Prazosin bei unterschiedlichen Adrenalindosen

Tabelle zu Diagramm 12

Prazosin-Konz.		2,39 x 10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	1,99 x 10 ⁻⁵
2 µg Adr. lokal	$\bar{x}$	10	24	66	76	81
	SE	4,4	9,0	13,5	9,8	10,9
	n	4	4	4	4	4
	syst. $\bar{x}$	4	4	32	71	71
	SE	4,2	1,4	10,2	14,1	13,0
	n	4	4	4	4	4
1 µg Adr. lokal	$\bar{x}$	43	56	82	88	91
	SE	5,1	8,8	11,4	12,6	11,4
	n	4	4	4	4	4
	syst. $\bar{x}$	19	21	57	79	80
	SE	4,8	4,1	10,8	11,5	11,0
	n	4	4	4	4	4
0,5 µ Adr. lokal	$\bar{x}$	66	76	95	98	96
	SE	5,5	7,4	12,8	7,7	8,1
	n	4	4	4	4	4
	syst. $\bar{x}$	53	60	89	90	95
	SE	15,6	10,2	15,5	13,9	11,9
	n	4	4	4	4	4

Es ergibt sich:

- 1) Die Hemmwirkung von Prazosin auf Adrenalin und Noradrenalin ist bei lokaler Applikation stärker als bei systemischer.
- 2) Adrenalin wird stärker gehemmt als Noradrenalin, doch drückte sich die in einigen Versuchen beobachtete Adrenalinumkehr nicht im Mittelwert über alle Versuche aus.

4. Diskussion

Zur Diskussion der experimentellen Methodik kann hier auf eine vorausgegangene Arbeit verwiesen werden, in der detailliert zur inhaltlichen Gültigkeit und zur Reproduzierbarkeit der Messungen Stellung genommen wird (86).

Blutdruck:

Prazosin führte zu einer dosisabhängigen Senkung des arteriellen Blutdrucks, wie auch die beiden anderen α -blockierenden Substanzen Phentolamin und Phenoxybenzamin. Die drei Substanzen ergaben, sowohl was den zeitlichen Verlauf als auch was das maximale Ausmaß der Blutdruckabnahme betrifft, ähnliche Resultate. Die Wirkung setzte aber bei Prazosin schon in niedrigerer Dosierung ein. Die Schwellendosis liegt in der Größenordnung von 10^{-6} g / kg und entspricht damit der von anderen Autoren angegebenen (139).

Herzfrequenz:

Das häufig hervorgehobene Fehlen einer Reflextachykardie nach Prazosingabe zeigte sich auch in der vorliegenden Studie. Es entspricht dem Konzept einer selektiven α -Receptor-Blockade. Prinzipiell kann es sowohl mit einer alleinigen Blockade der postsynaptischen α_1 -Rezeptoren, die auf das reaktiv ausgeschüttete endogene Noradrenalin reagieren, erklärt werden als auch mit einer fehlenden präsynaptischen Wirkung und damit mit einer intakten Noradrenalinrückkopplung. Weiterhin ist zu bedenken, ob mögliche Interaktionen mit dem Narkotikum hierbei eine Rolle spielen könnten. Einschränkend muß gesagt werden, daß die durch das auch präsynaptisch wirksame Phenoxybenzamin bedingte Tachykardie sich statistisch nur tendenziell manifestierte und auch mit Phentolamin keine Tachykardie bewirkt wurde. Eine Prüfung mit einer Versuchsanordnung, die z.B. durch zusätzliche orthostatische Belastung zu einer Erhöhung reaktiv ausgeschütteten Noradrenalins führen würde, könnte hier vielleicht noch deutlichere Ergebnisse zeigen.

Venöses Gefäßsystem:

Auf die Frage, welche Gefäßgebiete bei der antihypertensiven Wirkung eine Rolle spielen, ergab sich, daß weder Prazosin noch Phenoxybenzamin eine Änderung des venösen Grundtonus (d.h. eine venöse Dilation bei zunächst fehlender Noradrenalin-Stimulierung) bewirkten. Phentolamin führte dagegen zu einem

tendenziellen Anstieg des Venenvolumens. Hingegen waren alle drei Pharmaka, und zwar in unterschiedlichem Ausmaß, in der Lage, eine durch exogenes Noradrenalin herbeigeführte Venentonisierung zu antagonisieren. Hinsichtlich dieser α -blockierenden Wirkung zeigte Prazosin die geringste maximale Wirkungsstärke, doch auch die niedrigste Wirkschwelle, d.h. die größte Receptor-affinität. Hieraus läßt sich folgern, daß Prazosin entweder wie die klassischen α -Blocker auch die postsynaptischen α_2 -Rezeptoren besetzt (es handelt sich ja um exogenes Noradrenalin), doch auf der Grundlage einer unterschiedlichen Pharmakon/Receptor-Interaktion, oder daß es tatsächlich selektiv α_1 -Rezeptoren blockiert. Dann wäre aber eine gewisse Menge zusätzlich ausgeschütteten Noradrenalins zu postulieren, die der relativ geringen, aber eindeutig nachweisbaren Prazosinwirkung zugrunde läge. Im ersten Fall wäre wegen der nicht maximalen Hemmbarkeit an einen nicht-kompetitiven Hemmungstyp zu denken. Eine weitere Erklärungsmöglichkeit für unterschiedliche Effekte innerhalb der α -Blocker wird neuerdings auch darin gesehen, daß die Besetzung gewisser Rezeptoren das weitere metabolische Schicksal einmal ausgeschütteten Noradrenalins in unterschiedlicher Weise beeinflusst: entweder in Form der Förderung gewisser abbauender Reaktionen (O-Methylierung, Desaminierung) oder in Form unterschiedlicher Re-uptake-Mechanismen (neuronale oder nicht-neuronale Wiederaufnahme) oder in Form eines unterschiedlichen Anteils frei diffundierenden Noradrenalins, welches letztlich zu humoraler Wirkung kommen könnte (73).

Die Tatsache der sehr niedrigen Schwellendosis von Prazosin am venösen Schenkel mag bei der Interpretation des First-dose-Effekts von Bedeutung sein. So wäre es denkbar, daß es bei der ersten Prazosingabe schon zu einem starken venösen Pooling kommt, noch bevor der arterielle Widerstand effektiv verringert wäre. Es würde somit ein vermindertes Volumen eine gewisse Zeit lang gegen einen gleichbleibenden Widerstand transportiert, mit der Folge einer herabgesetzten Sauerstoffversorgung der Peripherie.

Arteriellles Gefäßsystem:

Im arteriellen Gefäßschenkel kam es bei allen drei Substanzen nur zu einer vorübergehenden Senkung des Grundtonus (d.h. des Perfusionsdruckes ohne Noradrenalin-Stimulierung). Nach wenigen Minuten war bei Prazosin und Phentolamin der Ausgangswert wieder erreicht. Lediglich nach Phenoxybenzamin zeigte sich eine statistisch nicht signifikante Abnahme. Dagegen hemmten alle drei Substanzen sehr effektiv die durch Noradrenalin bewirkte Vasokonstriktion.

Hiernach wäre dem Prazosin auch eine eindeutige Wirkung auf postsynaptische α_2 -Rezeptoren zuzusprechen, da es in seiner hemmenden Wirkung das Phentolamin übertrifft.

Betrachtet man die Diskrepanz von dauerhafter Blutdrucksenkung und nur temporärer Verringerung des Perfusionsdruckes vor dem Hintergrund der oben (1.4.) dargelegten Überlegungen zur Blutdruckregulation, so erhält man von diesen gängigen Theorien keine völlig ausreichende Interpretationsmöglichkeit, da alle auf eine Reduktion des arteriellen Widerstands hinauslaufen. Ein Vergleich der Noradrenalinhemmung mit der Blutdruckabnahme zeigt jedoch parallele Kurven, was darauf hinweisen könnte, daß vor allem die Hemmung der zusätzlichen Noradrenalinmenge, die auf eine initiale Senkung des Perfusionsdruckes hin reaktiv ausgeschüttet wird, für die Blutdrucksenkung verantwortlich ist. Offen bleiben muß aber vorerst die Frage, ob der Blutdrucksenkung durch Prazosin nicht vorwiegend oder ausschließlich Vorgänge im viszeralen Gefäßbett, das gegenüber α -Blockade sensibler sein soll (91), zugrunde liegen. Festzuhalten bleibt weiter die Tatsache, daß Prazosin bei der Blutdrucksenkung die geringste Wirkschwelle bei gleicher maximaler Wirkstärke wie die klassischen α -Blocker hat. Letzteres gilt, wie bereits erwähnt, weder für die Noradrenalinhemmung an den Venen, wo es die Wirkstärke der anderen Substanzen nicht erreicht, noch für die an den Arterien, wo die maximale Wirkung in der Mitte liegt.

Lokale und systemische Hemmung von Noradrenalin und Adrenalin:

Die stärkere Noradrenalinhemmung von Prazosin bei lokaler als bei systemischer Gabe ist ein deutlicher Hinweis auf den peripheren Angriffsort der Substanz. Die Tatsache, daß die Hemmwirkung gegenüber Adrenalin stärker ist als gegenüber Noradrenalin und in einigen Fällen bis zur Adrenalinumkehr führte, kann als klassisches Kennzeichen eines α -Blockers angesehen werden, natürlich ohne daß damit etwas über die Wirkung auf Subtypen der α -Blocker ausgesagt werden kann.

Die theoretische Einordnung der wichtigsten Ergebnisse soll noch einmal kurz zusammengefaßt werden:

Prazosin bewirkt eine Blutdrucksenkung durch lokale Wirkung an der Gefäßmuskulatur. Es hemmt an den Venen möglicherweise selektiv postsynaptische α_1 -Rezeptoren. An den Arterien hemmt es auch postsynaptische α_2 -Rezeptoren. Es hemmt keine präsynaptischen α -Rezeptoren. Die Unterschiede zu den klassischen α -Blockern könnten auch auf unterschiedlichen Pharmakon/Receptor-Interaktionen beruhen. Unterschiedliche Receptordichten bzw. Verteilungsmuster in verschiedenen Gefäßgebieten könnten für die nicht vollständig ableitbare Art der Blutdrucksenkung verantwortlich sein.

5. Zusammenfassung

Der Einfluß von Prazosin auf verschiedene Kreislaufparameter wurde an der narkotisierten Katze untersucht. Es wurden Veränderungen von Blutdruck, Pulsfrequenz, peripherem Widerstand und Venentonus registriert. Die Wirkungen von Prazosin wurden mit denen von Phentolamin und Phenoxybenzamin verglichen. Die wichtigsten Ergebnisse der Prazosinwirkung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Der Blutdruck wird dosisabhängig und dauerhaft gesenkt.
- Die Pulsfrequenz bleibt unverändert.
- Der Venentonus bleibt unverändert.
- Die durch Noradrenalin bedingte Vasokonstriktion der venösen Gefäße wird verringert.
- Der periphere Widerstand sinkt nur kurzfristig ab, um dann wieder zum Ausgangsniveau zurückzukehren.
- Die durch Adrenalin und Noradrenalin bedingte Vasokonstriktion an den arteriellen Gefäßen wird verringert, und zwar stärker als an den venösen.
- Die Adrenalin- und Noradrenalinhemmung an den Arterien ist bei lokaler Anwendung stärker als bei systemischer.

Diese Ergebnisse lassen sich mit den derzeitigen Annahmen hinsichtlich des Wirkungsmechanismus von Prazosin, nämlich einer selektiven α -Blockade bei heterogener Rezeptorverteilung in verschiedenen Strömungsgebieten, in Einklang bringen.

6. Literatur

- 1) Abri, A.R.
Langzeiterfahrungen in der Hypertoniebehandlung mit Prazosin.
Ztschr. allg. Med. 24, 1523 (1980)
- 2) Amann, F.W.
Verstärkte alphareceptor-vermittelte Vasokonstriktion
bei essentieller Hypertonie.
Schweiz.med.Wschr. 110, 1941 (1980)
- 3) Anden, N.E., C. Gomes, B. Persson, G. Trolin
R28935 and prazosin: Effects
on central and peripheral alpha-adrenoceptor activity and on blood pressure.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 302, 299 (1978)
- 4) Andersson, K.E., A. Ek, H. Hedlund, A. Mattiasson
Effects of prazosin
on isolated human urethra
and in patients with lower motor neuron lesions.
Invest. Urol. 19, 39 (1981)
- 5) Andrew, S.P., A.S. Hua
Studies with prazosin.
Med. J. Aust. 1, 45 (1978)
- 6) Aronow, W.S., M. Lunie, M. Turbow, K. Whittaker, S. Van Camp, D. Hughes
Effect of prazosin vs. placebo on chronic left ventricular heart failure.
Circulation 59, 2 (1979)
- 7) Atkins, F.L., G.L. Nicolosi
Alpha-adrenergic blocking activity of prazosin.
Biochem. Pharmacol. 28, 1233 (1979)
- 8) Awan, N.A., R.R. Miller, K. Maxwell, D.T. Mason
Effects of prazosin on forearm resistance and capacity vessels.
Clin. Pharmacol. Ther. 22, 79 (1977)
- 9) Awan, N.A., M.P. Miller, R.R. Miller, K. Specht, V. Zakavdin
Clinical pharmacology and therapeutic application of prazosin.
Am. J. Med. 65, 146 (1978)

- 10) Awan, N.A., R.R.Miller, D.T.Mason
Comparison of effects of nitroprusside and prazosin
on left ventricular function and the peripheral circulation
in chronic refractory congestive heart failure.
Circulation 57, 152 (1978)
- 11) Awan, N.A., K.E.Needham, M.K.Evenson, E.E.Amsterdam, D.T.Mason
Theapeutic application of prazosin
in chronic refractory congestive heart failure.
Tolerance and "tachyphylaxis" in perspective.
Am.J.Med. 1, 153 (1981)
- 12) Barbieri, C., C.Ferrari, M.Borzio, V.Piepoli, R.Caldara
Metabolic effects of chronic prazosin treatment.
Horm.Metab.Res. 12, 331 (1980)
- 13) Blair, M.L.
Inhibition of renin secretion
by intrarenal alpha-adrenoceptor blockade.
Am.J.Physiol. 240, 682 (1981)
- 14) Bolli, P., A.J.Wood, E.L.Phelan, D.R.Lee, F.O.Simpson
Prazosin: preliminary and pharmacological observations.
Clin.Sci.mol.Med. 48, 177 (1975)
- 15) Bolli, P., F.O.Simpson
Effects of prazosin in patients with hypertension.
Clin.Pharmacol.Ther. 20, 138 (1976)
- 16) Bradley, W.F., F.G.Hoffman, J.C.Hutchinson, Z.Kalams, S.L.Waldron
Comparison of prazosin and methyldopa.
Curr.Ther.Res. 21, 28 (1977)
- 17) Brogden, R.N., R.C.Heel, T.M.Speight, G.S.Avery
Prazosin: A review
of its pharmacological properties and therapeutic efficacy on hypertension.
Drugs 14, 163 (1977)
- 18) Bühler, F.R., F.W.Altmann
Vasodilatoren und Diuretica.
Schweiz.Rundschau Med. (Praxis) 68, 1049 (1979)

- 19) Cambridge, D., M.J.Davey, R.Massingham
The pharmacology of antihypertensive drugs
with special reference
to vasodilators, alpha-adrenergic blocking agents and prazosin.
Med.J.Aust., Spec. Suppl. 2, 2 (1977)
- 20) Caverio, J.
Cardiovascular effects of prazosin in dogs.
Clin.Sci.mol.Med. 57, 6095 (1976)
- 21) Caverio, J., F.Lefevre, A.Roach
Differential effects of prazosin
on the pre- and postsynaptic alpha-adrenoceptors in the rat and dog.
Brit.J.Pharmacol. 61, 419 (1977)
- 22) Caverio, J., A.G.Roach
The effects of prazosin
on the clonidine hypotension and bradycardia in rats
and sedation in chicks.
Brit.J.Pharmacol. 62, 468P (1978)
- 23) Caverio, J., F.Lefevre, A.G.Roach
Studies on the mechanism of the vasodilator effects of prazosin
in dogs and rabbits.
Eur.J.Pharmacol. 49, 259 (1978)
- 24) Caverio, J., A.G.Roach
Pharmacology of prazosin.
Life Sci. 27, 1525 (1980)
- 25) Chaignong, M., E. Le Roux, P.Aubert
Clinical pharmacology of prazosin.
J.cardiovasc.Pharmacol. 3, 151 (1981)
- 26) Cohen, M.L., K.S.Wiley
Vascular alpha-adrenergic receptor blockade by prazosin.
Pharmacologist 19, 484 (1977)
- 27) Collins, I.S., P.Pek
Pharmacokinetics of prazosin
a new antihypertensive compound.
Clin.exp.Pharmacol.Physiol. 2, 445 (1976)

- 28) Collucci, W.S., J.Wynne, B.L.Holemann, E.Braunwald
Long term therapy of heart failure with prazosin.
Am.J.Cardiol. 45, 337 (1980)
- 29) Collucci, W.S., B.L.Holemann, J.Wynne, B.Carabello, R.Malacoff,
W.Grossmann, E.Braunwald
Improved right ventricular function
and reduced pulmonary vascular resistance
during prazosin therapy of congestive heart failure.
Am.J.Med. 71, 75 (1981)
- 30) Constantine, J.W.
Analysis of hypotensive action of prazosin.
Excerpta med. 331, 1974
- 31) Constantine, J.W., R.A.Weeks, W.K.McShane
Prazosin and presynaptic alpha-receptors
in the cardioaccelerator nerve of the dog.
Eur.J.Pharmacol. 50, 51 (1978)
- 32) D'Armiento, M., F.Lacerna, R.Lauro
Effects of prazosin on the cAMP system
in the spontaneously hypertensive rat aorta.
Eur.J.Pharmacol. 65, 243 (1980)
- 33) Desch, L.E., R.D.Magorien, D.W.Triffon
Development of pharmacodynamic tolerance to prazosin
in congestive heart failure.
Am.J.Cardiol. 44, 1178 (1979)
- 34) Doggrell, S.A.
Prazosin selectively inhibits
the response to field stimulation in the rat vas deferens.
Eur.J.Pharmacol. 71, 447 (1981)
- 35) Eckhard, K., K.J.Aumann, W.Jufran
Eine Langzeitstudie mit Prazosin
bei der Behandlung der Hochdruckerkrankung.
Therapiewoche 27, 4889 (1977)

- 36) Elkayam, K., T.Lejemtel, M.Mathur, H.Ribner, W.Frischmann,
G.Strom, E.H.Sonnenblick
Markedly attenuation of hemodynamics effects
of oral prazosin therapy in chronic heart failure.
Am.J.Cardiol. 44, 540 (1979)
- 37) Fagbemi, S.O., L.A.Salako
The effect of prazosin on the guinea-pig-ileum.
Brit.J.Pharmacol. 70, 395 (1980)
- 38) Farsang, C., J.Juhasz, J.Kapocsi, L.Vajda, B.Szekas
Effect of prazosin and oxyphenonol
on plasma renin activity and blood pressure
in patients with essential hypertension.
Cardiology 67, 164 (1981)
- 39) Felix, W., J.Remien, K.Hällfritzsch
Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch.
Pflügers Arch. 329, 352 (1971)
- 40) Fuller, R.W., H.D.Snoddy, K.W.Perry
Effect of prazosin on norepinephrine concentrations and turnover
in rat brain and heart.
Arch.int.Pharmacodyn. 231, 30 (1978)
- 41) Gauer, O.H., K.Kramer, R.Jung
Physiologie des Menschen. Bd.3 (Blutkreislauf), S.399.
Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien, 1972
- 42) Goldmann, A.S., L.L.Johnson, E.Escala, P.J.Cannon, M.B.Weiss
Improved exercise ejection fraction with long term prazosin therapy
in patients with heart failure.
Am.J.Med. 68, 36 (1980)
- 43) Graham, R.M., H.F.Oates, L.M.Stokes, G.S.Stokes
Alpha-blocking action of the antihypertensive agent, prazosin.
J.Pharmacol.exp.Ther. 201, 747 (1977)
- 44) Graham, R.M., P.Kennedy, W.Stephenson
In vivo evidence
for the presynaptic alpha-adrenergic receptor controlling norepinephrine release.
Fed.Proc. 37, 308 (1978)

- 45) Graham, R.M., W.A.Pettinger
Prazosin
N.Engl.J.Med. 300, 232 (1979)
- 46) Greengrass, P., R.Brenner
Binding characteristics of ³H-prazosin
to rat brain alpha-adrenergic-receptors.
Eur.J.Pharmacol. 55, 323 (1979)
- 47) Greif, J., W.Felix, H.Thies
Effects of prazosin in comparison with phentolamine and phenoxybenzamine
on the capacity vessels in the cat hindlimb.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. 308, 224 (1979)
- 48) Groth, P.E., B.Lee
Prazosin.
Drug Intell. clin.Pharm. 12, 22 (1978)
- 49) Guevara, J.
Antihypertensive effect of prazosin.
Curr.Ther.Res. 20, 751 (1976)
- 50) Hanley, S.P., A.Cowley, J.R.Hampton
Danger of withdraw of vasodilator therapy
in patients with chronic heart failure.
Lancet 1, 735 (1980)
- 51) Hayashi, H., H.Sassa, M.Oba, T.Fukaya, M.Okuba, T.Niwa, E.Matsui
Acute and chronic cardiocirculatory effects of prazosin
in chronic heart failure.
Jap.Heart J. 21, 827 (1981)
- 52) Hess, H.J.
Biochemistry and structure-activity studies with prazosin. In:
Cotton (ed.), Prazosin - evaluation.
Excerpta med. 331, 1974
- 53) Hua, A.S., I.MacDonald, M.Ileene, J.B.Myers, P.Kincaid-Smith
Studies on prazosin.
Med.J.Aust., spec.suppl. 1, 559 (1976)

- 54) Hua, A.S., R.F.W.Moulds
The effect of prazosin on pre- and post-synaptic alpha-receptors
in the pithed rat.
Clin.exp.Pharmacol.Physiol. 5, 525 (1978)
- 55) Huysmanns, F.T.M., T.Thien, R.A.P.Koene
Hypotensive action of prazosin.
N.Engl.J.Med. 23, 1335 (1979)
- 56) Izzo, J.L., D.Horwitz, H.R.Keiser
Physiologic mechanisms
opposing the hemodynamic effects of prazosin.
Clin.Pharmacol.Ther. 29, 7 (1981)
- 57) Jaillon, P.
Clinical pharmacokinetics of prazosin.
Clin.Pharmacokin. 5, 365 (1980)
- 58) Jauering, R., R.F.W.Moulds
The use of isolated human arteries
to study the action of prazosin and other hypotensive agents.
Abstract of paper presented at annual meeting
of Australasian Society of Clinical and Experimental Pharmacologists 1976.
Zit. nach 17
- 59) Jauering, R., R.F.W.Moulds, J.Shaw
The action of prazosin in human vascular preparations.
Arch.int.Pharmacodyn. 231, 81 (1978)
- 60) Keeton, T.K., W.A.Pettinger
The dominance of adrenergic mechanisms
mediating hypotensive drug induced renin-release in the conscious rat.
J.Pharmacol.exp.Ther. 208, 303 (1979)
- 61) Keusch, G., P.Weidmann, Z.Glück, A.Meier, C.Benetta-Piccoli
Prazosin in der Kombinationsbehandlung.
Schweiz.med.Wschr. 109, 984 (1979)
- 62) Kincaid-Smith, P., A.S.P.Hua, J.B.Myers, J.MacDonald, P.Fang
Prazosin and hydralazine in the treatment of hypertension.
Clin.Sci.mol.Med. 51, 617 (1976)

- 63) Kincaid-Smith, P.
Prazosin in the treatment of hypertension.
Med.J.Aust., Spec. Suppl. 2, 27 (1977)
- 64) Kirkendall, J.C., M.L.Overturf, A.Zama
Prazosin and clonidine for moderately severe hypertension.
JAMA 240, 2553 (1978)
- 65) Kochar, M.S.
Prazosin in hypertension with and without methyldopa.
Clin.Pharmacol.Ther. 25, 243 (1979)
- 66) Komarek, J., C.F.Cartheuser
Dihydralazin versus Prazosin.
Der hämodynamische Effekt der Modellssubstanzen.
Z.Kardiol. 66, 706 (1977)
- 67) Komarek, J.
Der Effekt von Prazosin auf die Hämodynamik des narkotisierten Hundes.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12, 2228 (1978)
- 68) Koshy, M.C.
Evaluation of an new antihypertensive agent: prazosin-HCl.
Circulation 55, 533 (1977)
- 69) Kosman, M.E.
Evaluation of a new antihypertensive agent.
JAMA 238, 157 (1977)
- 70) Kuck, K.H., P.Hanrath, A.Zehnke, D.Mathey, W.Bleifeld
Prazosin-Langzeitbehandlung der schweren chronischen Herzinsuffizienz.
Dtsch.med.Wschr. 105, 1384 (1981)
- 71) Lahon, H.F.L.
Long term follow-up of a European multicenter study with prazosin (p.671).
Raven Press, New York, 1978
- 72) Langer, S.Z., R.Massingham, N.B.Shepperson
Presence of postsynaptic α_2 -receptors of extra-synaptic location
in the vascular smooth muscle of the dog hind limb.
Clin.Sci. 59, 225 (1980)

- 73) Lees, G.M.
A hitch-hiker's guide to the galaxy of adrenoceptors.
Brit.med.J. 283, 173 (1981)
- 74) Lefèvre-Borg, F., A.G.Roach, J.Cavero
Comparison of cardiovascular actions
of dihydralazine, phentolamine and prazosin
in spontaneously hypertensive rats.
J.cardiovasc.Pharmacol. 1, 19 (1978)
- 75) Lefèvre-Borg, F., A.G.Roach, R.Gomeni, J.Cavero
Mechanism of antihypertensive activity of orally administered prazosin
in spontaneously hypertensive rats.
J.cardiovasc.Pharmacol. 1, 31 (1979)
- 76) Leier, C.V., C.E.Desch, R.D.Magorien, D.W.Triffon, D.V.Unverferth
Positive inotropic effects of hydralazine in human subjects.
Am.J.Cardiol. 46, 1039 (1981)
- 77) Lemke, R., H.Trompler, M.Kaltenbach, W.D.Bussmann
Wirkung von Prazosin bei der therapierefraktären chronischen Herzinsuffizienz.
Dtsch.med.Wschr. 104, 1769 (1979)
- 78) Leren, P., A.Helgeland, I. Holme, P.O.Foss, I.Hjermann, P.G.Lund-Larsen
Effect of propranolol and prazosin on blood lipids.
Lancet 2, 4 (1980)
- 79) Lowenstein, J.
Combination drug therapy of hypertension. In:
Proceedings of the International Conference on arterial hypertension,
Excerpta Med., Caracas, 1976
- 80) Lowenstein, J., J.M.Steele
Appraisal and reappraisal of cardiac therapy. Prazosin.
Am. Heart J. 95, 262 (1978)
- 81) Lowenthal, D.T.
Pharmacokinetics and effectiveness of prazosin
in patients with chronic renal failure.
Clin.Pharmacol. 23, 119 (1978)

- 82) Lund-Johannsen, P.
Hemodynamic changes at rest and during exercise
in long term prazosin therapy of essential hypertension.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1974
- 83) Lund-Johannsen, P.
Haemodynamic long term effects of prazosin plus tolamol
in essential hypertension.
Brit.J.clin.Pharmacol. 4, 141 (1977)
- 84) Magorien, R.D., D.W.Triffon, C.E.Desch, W.H.Bay, D.V.Unverferth, C.V.Leier
Prazosin and hydralazine in congestive heart failure.
Ann.intern.Med. 95, 5 (1981)
- 85) Mancinà, G., A.Ferrari, L.Gregorini, M.C.Ferrari, C.Bianchini,
L.Terzoli, G.Leonetti, A.Zanchetti
Effects of prazosin on autonomic control of circulation
in essential hypertension.
Hypertension 5, 700 (1980)
- 86) Manz, M.
Wirkung von Dihydroergotamin auf Venen und Arterien im Hinterlauf
der Katze in Chloralosenarkose.
Diss. LMU München 1975
- 87) Massingham, R., M.L.Hayden
A comparison of prazosin and hydralazine.
Eur.J.Pharmacol. 30, 121 (1975)
- 88) Mathey, D.
Behandlung der Herzinsuffizienz mit Vasodilatoren.
Dtsch.med.Wschr. 104, 563 (1979)
- 89) Maxwell, M.H.
Effects of prazosin
on renal function and fluid-electrolyte metabolism.
Postgrad.Med. 36 (Suppl. Nov.) (1975)
- 90) Miller, R.R., K.S.Awan, D.Maxwell, D.T.Mason
Sustained reduction of cardiac impedance and preload
in congestive heart failure
with the antihypertensive vasodilator prazosin.
N.Engl.J.Med. 297, 303 (1977)

- 91) Moulds, R.F., R.Jauerling
Mechanisms of prazosin collapse.
Lancet 1, 200 (1977)
- 92) Mroczek, J.W., F.A.Finnerty
Prazosin a double blind evaluation in cotton:
Prazosin-evaluation of a new antihypertensive agent.
Excerpta Medica, Amsterdam, 1974
- 93) Nakadate, T., T.Nakaki, T.Muraki, R.Kao
Regulation of plasma insulin level
by alpha sub-2-adrenergic receptors.
Eur.J.Pharmacol. 65, 421 (1980)
- 94) Oates, H.F., R.M.Graham, L.M.Stoker, G.S.Stokes
Haemodynamic effects of prazosin.
Arch.int.Pharmacodyn.Ther. 224, 239 (1976)
- 95) Oates, H.F.
Interaction between prazosin, clonidine and direct vasodilators
in the anesthetized rat.
Clin.exp.Pharmacol.Physiol. 5, 85 (1978)
- 96) Oates, H.F.
Relationship between the hypotensive and alpha-adrenoceptor-blocking actions
of prazosin.
Arch.int.Pharmacodyn. 237, 282 (1979)
- 97) Opie, L.H.
Vasodilating drugs.
Lancet 1, 966 (1980)
- 98) Packer, M., J.Meiler, R.Gorlin, M.V.Herman
Differences in hemodynamic effects of nitroprusside and prazosin
in severe congestive heart failure.
Am.J.Cardiol. 44, 310 (1979)
- 99) Pichler, O., M.Lackner
Eine Polythiazid-Vasodilatator-Kombination in der Hypertoniebehandlung.
Krankenhausarzt 53, 627 (1980)

- 100) Pierpont, G.L., I.A.Franciosa, J.N.Cohn
Effect of prazosin on renal function in congestive heart failure.
Clin.Pharmacol.Ther. 28, 335 (1980)
- 101) Pitts, N.E.
The clinical evaluation of prazosin an new antihypertensive agent.
Postgrad.Med. (Suppl.Nov.) 117 (1975)
- 102) Ramsey, L.E.
Prazosin in practice.
Practitioner 222, 127 (1979)
- 103) Rand, M.J., M.W.McCulloch, D.F.Story
Prejunctional modulation of noradrenergic transmission
by noradrenaline, dopamine and acetylcholine. In:
Davis and Reid (eds.),
Central actions of drugs in the regulation of blood pressure.
Pitman Medical, London, 1975
- 104) Richardson, D.W., D.Ramaswamy, A.Ramirez
Effect of prazosin on arterial pressure and cardiac output
in human hypertension.
Circulation 164, 4 (1978)
- 105) Riggs, K.
Direct inotropic effects
of the afterload reducing agents hydralazine and prazosin,
evaluated in isolated cat papillary muscle preparation.
Clin.Res. 26, 96 (1978)
- 106) Roach, A.G., F.Lefèvre, J.Cavero:
Effects of prazosin and phentolamine
on cardiac presynaptic alpha-adrenoceptors in the cat, dog and rat.
Clin.exp.Hypertension 1, 87 (1978)
- 107) Roebel, L.E.
Comparative first-dose-effects of prazosin and tiodazosin (BL-5111)
in spontaneously hypertensive rats.
Res.Comm.chem.Path.Pharmacol. 23, 29 (1979)
- 108) Rougier, M., H.F.J.Lakon, A.R.Cini
Prazosin a new antihypertensive agent.
Brit.J.clin.Pract. 28, 280 (1974)

- 109) Rouleau, J.L., J.W.Warnica, J.H.Burgess
Prazosin and congestive heart failure: long-and-short-term-therapy.
Am.J.Med. 71, 147 (1981)
- 110) Rubin, P.C., T.Blaschke
Studies on the clinical pharmacology of prazosin. I.
Brit.J.clin.Pharmacol. 10, 23 (1980)
- 111) Rubin, P.C., T.Blaschke
Studies on the clinical pharmacology of prazosin. II.
Brit.J.clin.Pharmacol. 10, 33 (1980)
- 112) Russel, G.I., S.Swart, R.F.Bing, H.Thurston, J.D.Swales
Combined prazosin and hydralazine in resistant hypertension.
Lancet 1, 543 (1980)
- 113) Sands, H., R.Jorgensen
Effects of prazosin
on cyclic nucleotide content and blood pressure
ot the spontaneously hypertensive rat.
Biochem.Pharmacol. 28, 685 (1979)
- 114) Schnaper, H., A.Obermann
Double blind studies of the clinical effectiveness of prazosin.
Postgrad.Med. 81 (1975)
- 115) Schoog, M., M.Lackner
Arterielle Hypertonie und peripherer Kreislauf.
Therapiewoche 27, 5708 (1977)
- 116) Schölmerich, P.
Langzeittherapie der Herzinsuffizeinz.
Therapiewoche 31, 1897 (1981)
- 117) Scivoletto, N., A.Toledo, A. Gomes Da Silva, D.Nigro
Mechanisms of the hypotensive effect of prazosin.
Arch.int.Pharmacodyn. 22, 333 (1976)
- 118) Seidemann, P., L.Bertilsson, K.Haglund, F.Sjoeqvist, G.Tybring, G.Ostmann
Monoamine metabolites in cerebrospinal fluid
during treatment of hypotension with prazosin.
Eur.J.clin.Pharmacol. 18, 399 (1980)

- 119) Sheridan, D.J., P.A.Penkoske, B.E.Sobel, P.B.Corr
Alpha adrenergic contributions to dysrhythmia
during ischemia and reperfusion in cats.
J.clin.Invest. 65, 161 (1980)
- 120) Silke, B., Z.M.Lakhani, S.H.Taylor
Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies with prazosin
in chronic heart failure.
J.cardiovasc.Pharmacol. 3, 329 (1981)
- 121) Simpson, F.O., P.Bolli, R.R.Eailey
Some aspects of the pharmacology of prazosin
and their clinical implication.
Med.J.Aust. 2, 7 (1977)
- 122) Simpson, F.O., P.Bolli, R.R.Bailey
Use of prazosin at the Dunedin Hypertension Clinic.
Med.J.Aust. 2, 17 (1977)
- 123) Simpson, F.O., P.Bolli, R.R.Bailey
Initial experience with prazosin in New Zealand.
Med.J.Aust. 2, 23 (1977)
- 124) Skomedal, T., J.B.Osnes, J.Oye
Competitive blockade of alpha-adrenergic receptors in rat hearts
by prazosin.
Acta pharmacol.toxicol. 47, 217 (1980)
- 125) Smith, R.D.
Acute tolerance to prazosin in conscious hypertensive rats.
Involvement of the renin-angiotensin-system.
J.Pharmacol.exp.Ther. 217, 397 (1981)
- 126) Steele, J.M.
Absence of renin stimulation or tachycardia
during antihypertensive therapy with prazosin.
Clin.Res. 24, 248 (1976)
- 127) Stein, L.
Increase in plasma norepinephrine
during prazosin therapy for chronic congestive heart failure.
Am.med.J. 70, 825 (1981)

- 128) Stokes, G.S., J.M.Gain, J.F.Mahony, J.H.Stewart, J.Raftes
Long term use of prazosin in combination or alone
for treating hypertension.
Med.J.Austr. 2, 13 (1977)
- 129) Stokes, G.S., H.F.Oates
Prazosin a new alpha-adrenergic blocking agent
in treatment of hypertension.
Cardiovasc.Med. 3, 41 (1978)
- 130) Swann, A.C., S.I.Grant, D.Jablons, J.W.Maas
Increased ouabain binding after repeated noradrenergic stimulation.
Brain Res. 223, 481 (1981)
- 131) Taylor, J.A., T.M.Twomey, M. Schach Von Wittenau
The metabolic fate of prazosin.
Xenobiotica 7, 357 (1977)
- 132) Thien, T., K.P.Deleare, F.M.I.Debruyne, R.A.P.Koene
Urinary incontinence caused by prazosin.
Brit.med.J. 1, 622 (1978)
- 133) Timmermans, P., E.Lam, P.A. Van Zwieten
The interaction between prazosin and clonidine
at alpha-adrenoceptors in rats and cats.
Eur.J.Pharmacol. 55, 57 (1979)
- 134) Verbesselt, R., A.Mullie, T.B.Tjandramage, P.J. DeSchepper, P.Dessain
The effects of food intake
on plasma kinetics and toleration of prazosin.
Acta ther. 2, 27 (1976)
- 135) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents
Comparison of prazosin with hydralazine
in patients receiving hydrochlorothiazide.
A randomized, double-blind clinical trial.
Circulation 64, 772 (1981)
- 136) Wallace, J.M.
Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma.
JAMA 240, 2752 (1978)

- 137) Weber, M.A.
Treatment of hypertension.
Med.J.Aust. 1, 9 (1975)
- 138) Wilson-Muhlvill, J., R.M.Graham, W.Pettinger
Comparative effects of prazosin and phenoxybenzamine
on arterial blood pressure, heart rate and plasma catecholamines
in essential hypertension.
J.cardiovasc.Pharm. 1, 1 (1979)
- 139) Wood, A.J., E.L.Phelan, F.O.Simpson
Cardiovascular effects of prazosin
in normotensive and genetically hypertensive rats.
Clin.exp.Pharmacol.Physiol. 2, 297 (1975)
- 140) Wood, A.J., P.Rolli, F.O.Simpson
Prazosin in normal subjects.
Brit.J.clin.Pharmacol. 3, 199 (1976)
- 141) Zwieten, P.A. van
The interaction between prazosin and clonidine.
Clin.Sci.mol.Med. 55, 259 (1978)

Die Versuche führte ich in der Zeit vom August 1979 bis zum Mai 1981 in der Abteilung für Kreislaufpharmakologie von Prof. Dr. W. Felix im Pharmakologischen Institut. (jetzt Institut für Pharmakologie und Toxikologie) der Universität München durch.

Für die immer sachkundige und freundliche Anleitung möchte ich mich bei Herrn Prof. Felix, Herrn Dr. Greif, Frau Steigerwald und Frau Schubert herzlich bedanken.

Lebenslauf in Stichworten

Name:	Hanspeter Thies
Geburtstag:	8.8.1949
Geburtsort:	Tutzing
Familienstand:	ledig
Volksschule:	1955 - 1959 in Tutzing
Gymnasium:	1959 - 1969 in Tutzing
Studium der Psychologie:	1969 - 1976 in Würzburg und München; Diplom
Studium der Medizin:	1975 - 1981 in München; Staatsexamina
Approbation:	1981

